

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

Cambios morfométricos de venas pulmonares y aurícula izquierda
mediante resonancia magnética en pacientes con fibrilación auricular
sometidos a ablación con catéter

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Susana Martín Garre

Directores

Joaquín Ferreirós Domínguez
Nicasio Pérez Castellano

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE

MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA

Y MEDICINA FÍSICA

Cambios morfométricos de venas pulmonares y aurícula
izquierda mediante resonancia magnética en pacientes con
fibrilación auricular sometidos a ablación con catéter

TESIS DOCTORAL

Susana Martín Garre

Junio de 2012

Directores:

D. Joaquín Ferreirós Domínguez

*Doctor en Medicina. Profesor asociado del Departamento de Radiología y Medicina física,
Universidad Complutense de Madrid.*

Jefe de Sección de Radiología Cardiorádica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

D. Nicasio Pérez Castellano

Doctor en Medicina

Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

A mis padres

Agradecimientos

Al concluir el trabajo de varios años quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido a mi formación científica, en especial a mis directores:

Al Dr. Joaquín Ferreirós, por ser un maravilloso maestro, por su continuo e inestimable apoyo, por sus correcciones y comentarios y por sus siempre oportunos consejos y sugerencias. A él y a la Dra. Ana Bustos les debo, no sólo la idea inicial de este trabajo, sino la excelente formación en Radiología torácica y cardíaca que recibí como residente.

Al Dr. Nicasio Pérez, por su orientación, sus ideas, su paciencia y su rigor. Su insistencia y estímulo continuo para que desarrollara y me formara en los diferentes aspectos, materias y capacidades que conlleva realizar un trabajo de estas características, han contribuido enormemente a mi formación en el campo de la investigación.

A mis compañeros del Servicio de Radiodiagnóstico, en especial a la Dra. Esther Contreras, por su apoyo y por todo lo que me ha enseñado.

A mi hermano Antonio, por el asesoramiento informático, por su paciencia y por su disposición.

A Jorge, por su ayuda, su comprensión y su continuo apoyo.

A mis padres, por todo.

Índice

Introducción.....	8
<i>I. La Fibrilación auricular.....</i>	<i>9</i>
1. Definición	9
2. Epidemiología	11
3. Clasificación	12
4. Causas y condiciones médicas asociadas a la FA	12
4.1. Causas reversibles de FA.....	12
4.2. Condiciones médicas asociadas a FA.....	13
4.3. Patología cardiovascular asociada a la FA.....	14
4.4. Predisposición genética	15
5. Mecanismos fisiopatológicos de la FA.....	16
5.1. Factores auriculares.....	16
5.2. Mecanismos electrofisiológicos	17
5.3. Influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	20
5.4. Influencia del sistema nervioso autónomo.....	20
5.5. Otros factores en la fisiopatología de la FA.....	21
5.6. Implicaciones cardiovasculares y complicaciones de la FA	21
6. Manifestaciones clínicas.....	24
7. Pronóstico e implicaciones	25
8. Tratamiento.....	26
8.1. Control de causas precipitantes.....	26
8.2. Anticoagulación.....	27
8.3. Control de frecuencia	28
8.4. Control del ritmo	29
8.5. Control de frecuencia y ritmo a largo plazo	31
<i>II. La Resonancia Magnética (RM).....</i>	<i>47</i>
1. Desarrollo de las técnicas de imagen de angiografía tridimensional no invasiva	47
2. RM versus TC en los estudios de venas pulmonares y aurícula izquierda	48
3. La angio-RM.....	49
3.1. Bases físicas de la RM	49
3.2. Los avances en las técnicas de angio-RM.....	51
3.3. Aplicación de las técnicas de angio-RM 3D en cardiología	52
3.4. Angio-RM de aurícula izquierda y venas pulmonares.....	57
Hipótesis	63
Objetivos.....	66

Objetivo general	67
Objetivos específicos	67
Material y métodos.....	68
1. Sujetos y periodo de estudio	69
2. Protocolo de RM	69
3. Post-procesado de la imagen y realización de los análisis morfofuncionales.....	71
3.1. Estudio morfométrico de las venas pulmonares.....	71
3.2. Aurícula izquierda (AI)	85
4. Procedimiento de ablación por radiofrecuencia.....	88
5. Evaluación de los resultados de la ablación	91
6. Análisis estadístico	92
Resultados	94
<i>Población de estudio</i>	<i>95</i>
1. Características basales	95
2. Procedimiento de ablación.....	96
3. Resultados de la ablación.....	97
<i>Estudio morfométrico basal de las venas pulmonares</i>	<i>100</i>
1. Patrones anatómicos de las venas pulmonares.....	100
2. Tamaño de los <i>ostia</i>	102
2.1. Diámetros y área	102
2.2 Variabilidad intraobservador	103
3. Elipticidad del <i>ostium</i>	104
4. Angulación de las venas pulmonares.....	104
5. Distancia hasta la primera ramificación venosa.....	106
<i>Estudio morfométrico basal de aurícula izquierda.....</i>	<i>108</i>
1. Diámetros auriculares	108
2. Volumen auricular.....	108
3. Fracción de eyección.....	108
4. Comparación de métodos de cuantificación manual y semiautomática.....	109
<i>Relación entre las características basales, el tamaño de la AI y el de las venas pulmonares</i>	<i>110</i>
<i>Estenosis de venas pulmonares tras la ablación</i>	<i>112</i>
1. Evaluación de las venas pulmonares para la detección de estenosis post-ablación.....	112
2. Riesgo de estenosis de venas pulmonares	114
3. Tipo de estenosis	117

4. Características que predisponen al desarrollo de estenosis de venas pulmonares.....	118
<i>Remodelado auricular izquierdo tras la ablación de venas pulmonares.....</i>	<i>121</i>
1. Volumen auricular.....	121
2. FE auricular.....	123
3. Modificaciones atriales y resultado de la ablación.....	123
Discusión.....	127
<i>La RM y la ablación por radiofrecuencia de venas pulmonares.....</i>	<i>128</i>
<i>Estudio morfométrico basal de las venas pulmonares.....</i>	<i>130</i>
1. Patrones anatómicos de las venas pulmonares.....	130
2. Tamaño y morfología de los ostia.....	132
3. Distancia a la primera ramificación venosa.....	133
<i>Relación entre las características basales, el tamaño de la AI y el de las venas pulmonares.....</i>	<i>134</i>
<i>Estenosis de las venas pulmonares tras la ablación.....</i>	<i>135</i>
Características que predisponen al desarrollo de estenosis de venas pulmonares.....	138
<i>Modificaciones atriales tras la ablación de venas pulmonares. Remodelado auricular y resultado de la ablación.....</i>	<i>140</i>
<i>Predictores anatómicos del resultado de la ablación.....</i>	<i>143</i>
<i>Limitaciones del estudio.....</i>	<i>145</i>
Conclusiones.....	147
Lista de abreviaturas.....	150
Referencias.....	152

Introducción

I. La Fibrilación auricular

1. Definición

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia auricular caracterizada por la activación descoordinada de la aurícula con el consiguiente deterioro de la función mecánica auricular. En el electrocardiograma (ECG) se caracteriza por la sustitución de las ondas P por oscilaciones rápidas que varían en amplitud y forma, asociadas a una respuesta ventricular irregular y frecuentemente rápida, siempre que la conducción atrioventricular esté intacta. El registro electrocardiográfico se caracterizará, por tanto, por la presencia de intervalos RR irregulares, la ausencia de ondas P y un ciclo auricular (cuando sea identificable) generalmente menor de 200 ms, es decir, superior a 300 latidos por minuto (figuras 1a y 1b).

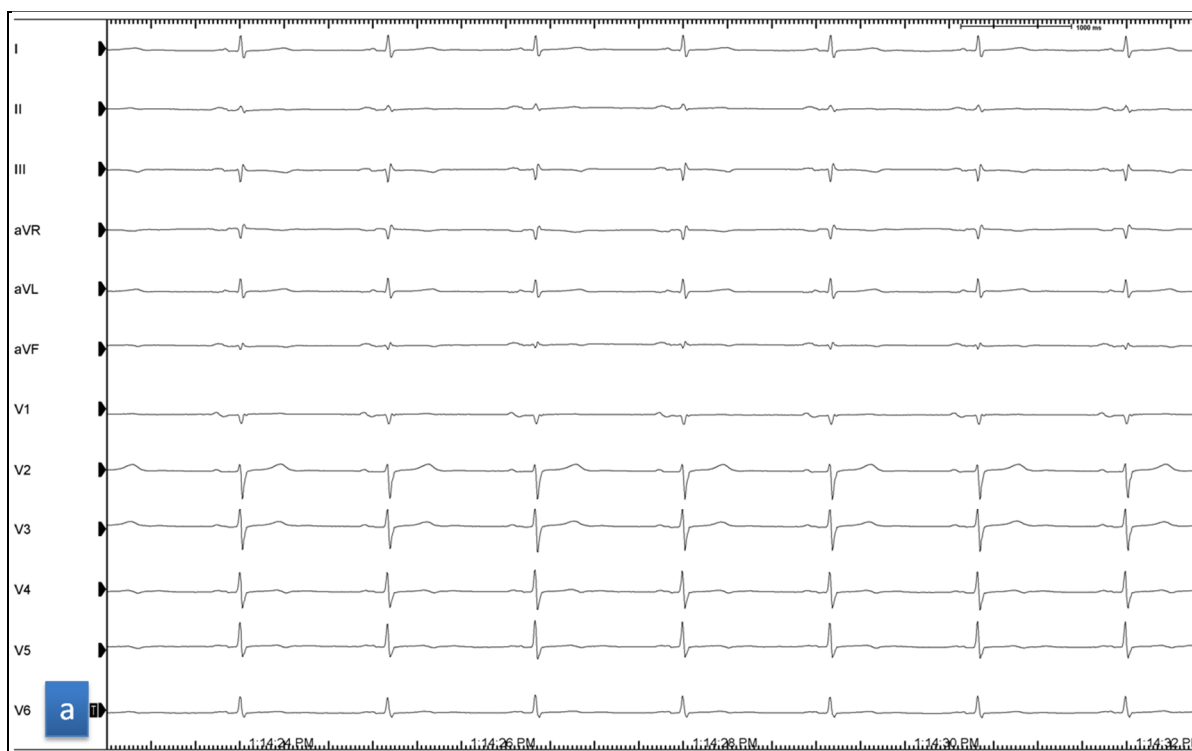


Figura 1a. ECG en ritmo sinusal

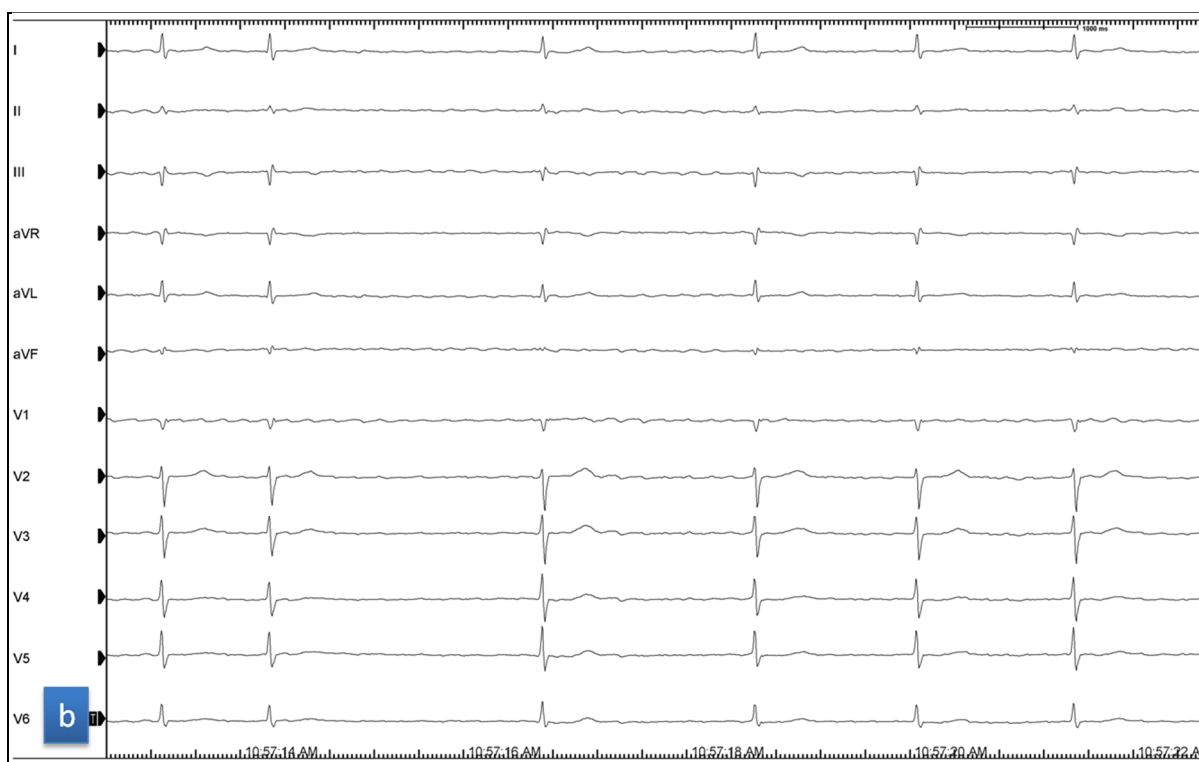


Figura 1b. Registro electrocardiográfico de un episodio de FA en el mismo paciente.

2. Epidemiología

La FA es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente, afectando al 1-2 % de la población. Es la arritmia más frecuentemente diagnosticada en la práctica clínica y aproximadamente un tercio de las hospitalizaciones por anomalías del ritmo cardiaco se deben a FA¹.

Afecta a más de 6 millones de personas en Europa², y presenta una incidencia creciente^{3,4} por lo que en varias publicaciones recientes se compara con una epidemia^{5,6}. Este incremento puede deberse, entre otros factores, al envejecimiento de la población, al aumento de los factores de riesgo a los que se asocia, como son la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca de cualquier origen o la cardiopatía isquémica entre otros, y al aumento de la frecuencia en el diagnóstico de esta arritmia, identificándola cada vez más en pacientes en edad juvenil y media, en los que, en muchos casos, es clínicamente silente. Murphy y cols. hacen referencia en su estudio⁷ al impacto que esta epidemiología creciente tiene en las consultas externas de los servicios de cardiología, en las que se iguala el número de consultas por FA y el número de consultas por cardiopatía isquémica.

En estudios prospectivos, la incidencia de FA aumenta de 0,1 % por año en menores de 40 años a 1,5 % por año en mujeres y 2 % por año en hombres mayores de 80 años¹. Se calcula que el riesgo de padecer FA una vez cumplidos los 40 años es de aproximadamente el 25 %⁸. La prevalencia de FA aumenta con la edad, de < 0,5 % a los 40-50 años, al 5-15 % a los 80 años^{3,4,9-11}.

En España, la prevalencia total de FA se encuentra entre el 2,5-11,5 %, siendo del 11,1-16,5 % en mayores de 80 años, según los estudios¹²⁻¹⁵.

Es más frecuente en hombres que en mujeres y afecta con menor frecuencia a pacientes de raza negra si bien la incidencia en ésta parece haber aumentado en las últimas dos décadas².

3. Clasificación

La FA se clasifica clínicamente en cinco tipos:

- a. FA de diagnóstico reciente: incluye los pacientes a los que se les diagnostica FA por primera vez, independientemente de la duración de la arritmia, de la presencia de síntomas o de la severidad de éstos.
- b. FA paroxística: consiste en episodios autolimitados de FA con una duración menor o igual a siete días. Generalmente los episodios duran menos de 48 horas.
- c. FA persistente: incluye los episodios de FA con una duración superior a siete días o que requieren resolución mediante cardioversión, farmacológica o eléctrica.
- d. FA persistente de larga evolución: se refiere a los casos de FA cuya duración es de al menos un año cuando se decide adoptar una estrategia para el control del ritmo.
- e. FA permanente: se considera que existe cuando la presencia de la arritmia es aceptada por el médico y el paciente. Por ello no se intentan estrategias para el control del ritmo. Si fuera así, pasaría a la categoría de “FA persistente de larga evolución”.
- f. La FA “silente” o asintomática puede manifestarse por una complicación relacionada con la FA, como un ictus isquémico o una taquicardiomiopatía, o bien por un ECG realizado por otro motivo.

4. Causas y condiciones médicas asociadas a la FA

4.1. Causas reversibles de FA

La FA puede estar en relación con una causa aguda y temporal como la ingesta de alcohol, una cirugía (especialmente cardíaca y torácica), un infarto de miocardio, una pericarditis, una miocarditis, un embolismo pulmonar y otras enfermedades pulmonares, o el hipertiroidismo y otras enfermedades metabólicas. En estos casos, es primordial el adecuado tratamiento de la causa subyacente para el control de la FA.

En el caso de la FA asociada al infarto de miocardio, ésta conlleva peor pronóstico que si preexistía antes del infarto^{16,17}.

La FA puede también ser secundaria a otras taquiarritmias como taquicardia o flutter auricular, al síndrome de Wolf-Parkinson-White y a taquicardias del nodo auriculoventricular por reentrada. El tratamiento de estas arritmias reduce o elimina las recurrencias de FA¹.

4.2. Condiciones médicas asociadas a FA

-Obesidad: es un factor de riesgo importante para el desarrollo de FA¹⁸⁻²⁰ estando presente en un 25 % de los casos²¹. El riesgo parece venir condicionado por la dilatación de la aurícula izquierda, mayor según aumenta el índice de masa corporal. Asimismo se ha observado una asociación entre la pérdida de peso y la reducción de la dilatación de la aurícula izquierda²⁰.

-Disfunción tiroidea: puede ser, por sí misma, causa de FA. Si bien en estudios recientes se ha encontrado una prevalencia baja de hipertiroidismo e hipotiroidismo en pacientes con FA²², la disfunción tiroidea subclínica puede contribuir al desarrollo de FA. La enorme variabilidad geográfica de las disfunciones tiroideas condicionará la prevalencia de FA según la procedencia de la población de estudio.

-Diabetes mellitus: está presente en un 20 % de los pacientes con FA y puede contribuir al daño auricular².

-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: está presente en un 10-15 % de los pacientes con FA², y posiblemente sea más un factor de riesgo cardiovascular en general que un factor predisponente para padecer FA.

-Apnea del sueño: especialmente en asociación con hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca estructural. Podría contribuir como mecanismo fisiopatológico de la FA por el aumento de la presión y de tamaño de la aurícula que la apnea induce así como por alteraciones del sistema nervioso autónomo².

-Enfermedad renal crónica: está presente en un 10-15 % de los pacientes con FA. El fallo renal puede incrementar el riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con la FA².

-La edad: aumenta la probabilidad de padecer FA. Entre los factores asociados se encuentran la degeneración del miocardio auricular y las alteraciones del ritmo.

-Hipertensión arterial: es un factor de riesgo tanto para la aparición de FA como para las complicaciones asociadas, tales como el ictus y la enfermedad tromboembólica. En el registro de pacientes con FA que Nabauer y cols. realizaron en Alemania (9582 pacientes)²¹, aproximadamente un 70 % presentaba hipertensión arterial. Nieuwlaat y cols. evaluaron 5333 pacientes con FA, la mayoría procedentes de países mediterráneos, presentando hipertensión arterial entre el 62 y 66 % según el tipo de FA²². En ambos estudios la hipertensión arterial fue la condición médica asociada a la FA más prevalente.

4.3. Patología cardiovascular asociada a la FA

La FA se asocia a múltiples condiciones cardiovasculares que contribuyen a perpetuar la arritmia. Entre estas condiciones se encuentran:

-Insuficiencia cardíaca sintomática (clases II-IV de la New York Heart Association-NYHA): está presente en un 30 % de los pacientes con FA^{21,22}. A su vez, de un 30 a un 40 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca padecen FA². Así, la insuficiencia cardíaca puede ser al mismo tiempo causa de FA (por aumento de la presión auricular o disfunción valvular secundaria) y consecuencia de la arritmia (como por ejemplo, por taquicardiomiopatía o por descompensación en un episodio agudo de FA).

-Taquicardiomiopatía: la asociada a FA se caracteriza por la existencia de disfunción del ventrículo izquierdo con una frecuencia ventricular rápida en ausencia de enfermedad cardíaca estructural. La función ventricular mejora o se normaliza al conseguir un adecuado control de frecuencia o la reversión a ritmo sinusal.

-Enfermedad cardíaca valvular: está presente en aproximadamente el 30 % de los pacientes con FA^{21,22}. La FA causada por distensión de la aurícula izquierda es una manifestación temprana de la estenosis mitral y/o de la regurgitación y constituye una indicación para la intervención mitral precoz, vía percutánea o quirúrgica²³. La FA aparece en fases más avanzadas de la enfermedad valvular aórtica, cuando la dilatación del ventrículo izquierdo y el aumento de la presión telediastólica producen alteraciones en la función auricular.

-Miocardiopatía: las miocardiopatías dilatada, hipertrófica y restrictiva, y las enfermedades cardíacas primarias por disfunción eléctrica (canalopatías), conllevan mayor

riesgo de padecer FA, especialmente en pacientes jóvenes²⁴. Miocardiopatías relativamente raras están presentes en un 10 % de los casos de FA^{21,22}.

-Defectos cardíacos congénitos: el riesgo de padecer FA está aumentado en pacientes con ventrículos únicos o tras una cirugía por transposición de las grandes arterias (*Mustard*) y está presente en un 10-15 % de los casos de defectos en el septo interauricular².

-Enfermedad coronaria: está presente en aproximadamente un 20 % de los pacientes con FA^{21,22}. Se desconoce si la enfermedad coronaria *per se* (isquemia atrial) predispone a padecer FA y cómo la FA interacciona con la perfusión coronaria²⁵.

4.4. Predisposición genética

La FA tiene un componente familiar, especialmente la FA que afecta a pacientes jóvenes²⁶. Si bien la FA es a menudo la manifestación eléctrica de una enfermedad cardíaca subyacente, en un 10-36 % de los casos, según las series, no se identifica ninguna causa aparente, circunstancia que se conoce como FA "aislada". Dentro de la FA aislada se sitúan las formas familiares de la enfermedad cuyas principales características son la base genética y la ausencia de cardiopatía concomitante²⁷. Formas familiares de FA se han asociado con mutaciones en el gen correspondiente al péptido natriurético atrial²⁸, con mutaciones en el gen *SCN5A*, responsable de los canales de sodio cardíacos²⁹ y con mutaciones que condicionan un aumento de la función de canales de potasio cardíaco³⁰.

Desde el punto de vista clínico, se han descrito múltiples síndromes cardíacos hereditarios que incluyen FA como son los síndromes de QT corto y largo o el síndrome de Brugada³¹. Recientemente se han relacionado con FA e ictus cardioembólico variaciones en *loci* genéticos cercanos a los genes *PITX2* y *ZFHX3*³².

5. Mecanismos fisiopatológicos de la FA

5.1. Factores auriculares

5.1.1. Cambios anatomopatológicos y fisiopatológicos que preceden a la FA

Los cambios anatomopatológicos más frecuentemente encontrados en los pacientes con FA son la fibrosis y la pérdida de masa miocárdica atrial¹. Ello condiciona un lento pero progresivo proceso de remodelado estructural caracterizado por la proliferación y diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, por alteraciones en los miocitos (apoptosis, necrosis, desdiferenciación) y por la fibrosis. Este remodelado estructural resulta en una disociación eléctrica entre las fibras musculares y los focos locales de conducción heterogénea a nivel de las zonas remodeladas que condicionan el inicio y perpetuación de la FA, ya que suponen la existencia de múltiples pequeños circuitos de reentrada².

Cualquier patología estructural cardíaca puede desencadenar este remodelado auricular aunque a la fibrosis atrial pueden contribuir factores tales como mutaciones genéticas³³, la inflamación³⁴, como en patologías como la sarcoidosis, y alteraciones autoinmunes³⁵.

5.1.2. Cambios fisiopatológicos consecuencia de la FA

La FA condiciona una serie de cambios en las propiedades electrofisiológicas de la aurícula, en su función mecánica y en su ultraestructura en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad y con diferentes consecuencias fisiopatológicas³⁶.

a. Función contráctil y tamaño auricular

La FA mantenida altera la función contráctil de la aurícula. En los casos de FA persistente, la función contráctil normal puede no recuperarse hasta varios días o semanas tras la restauración del ritmo sinusal, lo cual tiene una implicación importante en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante tras la cardioversión.

La FA produce dilatación auricular secundariamente a la disminución de su contractilidad y al aumento de su distensibilidad, fundamentalmente debido al aumento de la matriz extracelular y a la alteración de los miocitos³⁷.

b. Remodelado eléctrico

Se ha documentado en humanos el acortamiento del periodo refractario efectivo auricular en los primeros días de la FA³⁸, a cuyo mantenimiento contribuye el denominado proceso de remodelado eléctrico. Éste consiste en un progresivo acortamiento de los periodos refractarios con un incremento en la duración de los episodios según se van repitiendo éstos en el tiempo. El acortamiento del periodo refractario se debe a una menor duración del potencial de acción en las fibras musculares a causa de que el remodelado eléctrico, tras un periodo de frecuencia auricular rápida, produce un aumento de paso de Ca^{2+} al interior de las células lo cual conduce a una inactivación del flujo de Ca^{2+} ^{39,40}.

El tiempo transcurrido entre la cardioversión y el momento en el que aumenta de nuevo el periodo refractario del miocardio auricular es variable según la región de la aurícula estudiada^{41,42}.

5.2. Mecanismos electrofisiológicos

El comienzo y el mantenimiento de una taquiarritmia requiere de un evento desencadenante y de un sustrato anatómico. En el caso de la FA, la situación es más compleja y se postulan mecanismos focales que conllevan automaticidad e hipótesis basadas en la propagación de ondas múltiples. Ambos mecanismos no son excluyentes pudiendo coexistir en un mismo paciente.

En 1947 Sherf estableció la hipótesis de que la FA se originaba y mantenía mediante la participación de focos ectópicos que descargaban a frecuencias de activación tan rápidas que no permitían a las aurículas activarse de forma homogénea y organizada (conducción fibrilatoria). Demostró cómo la aplicación local de aconitina en la orejuela derecha producía una taquicardia auricular muy rápida que degeneraba en FA, restableciéndose el ritmo sinusal al ligar la orejuela, a pesar de que ésta seguía activándose a alta frecuencia⁴³. Doce años más tarde, Moe y Abildskov rebatieron esta hipótesis argumentando que la

persistencia de la FA se explicaba por la coexistencia de varios frentes de reentrada en las aurículas que se desplazaban de manera aleatoria según encontraran a su paso tejido excitable⁴⁴, teoría que fue apoyada por los experimentos de Allesie et al., que determinaban que el número de frentes de ondas simultáneas dependía de la masa auricular y de la longitud de las ondas de reentrada, la cual dependía a su vez de la velocidad de conducción y del período refractario auricular³⁷.

5.2.1. Mecanismos focales

Múltiples estudios histológicos han demostrado la existencia de evaginaciones de miocardio auricular hacia el interior de las venas pulmonares⁴⁵⁻⁴⁸ (figura 2). Estas prolongaciones del miocardio auricular preservan sus propiedades eléctricas y tienen la capacidad de generar actividad eléctrica ectópica. Dado que el periodo refractario del miocardio de las venas pulmonares es más corto que el del miocardio auricular^{49,50} y debido al cambio brusco en la orientación de las fibras musculares en las venas, los focos ectópicos de venas pulmonares tienen un potencial mayor para iniciar y perpetuar la arritmia. Así, la ablación de los focos cercanos al *ostium* de las venas puede no sólo alargar el periodo refractario en la FA sino conseguir la reversión a ritmo sinusal. Sin embargo, en algunos pacientes con FA persistente, tras realizar el procedimiento de ablación, la arritmia persiste lo que pone de manifiesto la importancia que tiene la existencia de un sustrato anatómico remodelado en estos pacientes.

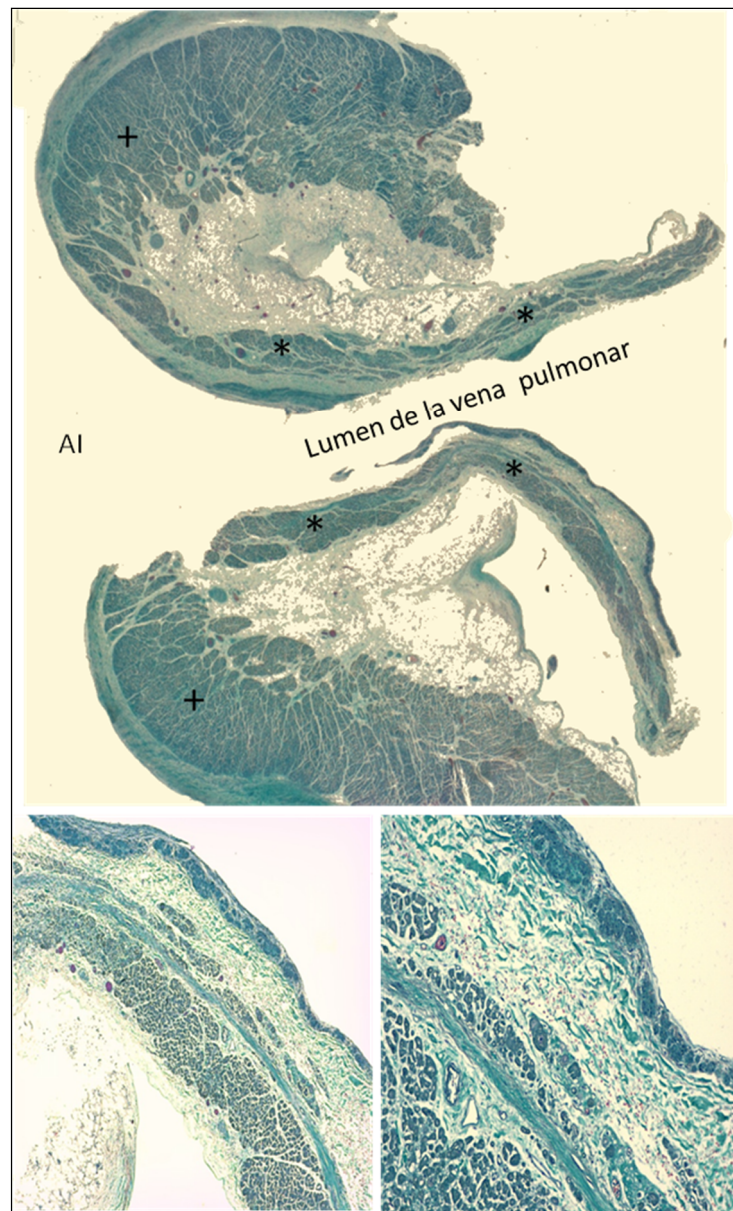


Figura 2. Corte longitudinal de una vena pulmonar izquierda humana a nivel de su desembocadura en la aurícula izquierda (AI), teñida con tricrómico de Masson, donde se puede apreciar una gruesa evaginación de miocardio auricular (cruces) a nivel adventicial que va adelgazándose según penetra en la vena (asteriscos). En las imágenes a mayor aumento se aprecia cómo el tejido conjuntivo colágeno (verde) está separando fascículos de la lengüeta muscular.

Cortesía del Dr. Luis Ortega (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid).

Además de en las venas pulmonares, se han localizado focos ectópicos en la vena cava superior, en el ligamento de Marshall, en la crista terminalis, en la pared libre posterior izquierda y en el seno coronario⁵¹⁻⁵⁷.

5.2.2. Hipótesis de los frentes de ondas múltiples

Según este mecanismo, la FA se perpetúa por la conducción continua de varios frentes de ondas independientes que se propagan por la musculatura atrial aparentemente de una forma caótica, pudiendo interaccionar entre ellas en su recorrido y fraccionarse dando lugar a otras pequeñas ondas que perpetuarán la arritmia.

Esta hipótesis se basa en los estudios de Moe y Abildskov⁴⁴ que propusieron un modelo de conducción eléctrica basado en múltiples ondas cuyo número dependía del periodo refractario, de la masa y de la velocidad de conducción en las diferentes partes de la aurícula. Así, una gran masa atrial, con un periodo refractario corto y una conducción retardada aumentaría el número de ondas, favoreciendo el mantenimiento de la FA. Varios estudios han demostrado que el miocardio de los pacientes con FA presenta estas características⁵⁸⁻⁶¹, lo que de nuevo pone de manifiesto la coexistencia de un sustrato anatómico y electrofisiológico patológicos en el mecanismo de perpetuación de la FA.

5.3. Influencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se ha observado que los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, solos o en combinación con otras terapias, pueden favorecer la reversión del remodelado eléctrico y por tanto el mantenimiento del ritmo sinusal^{62,63}. Los mecanismos implicados serían varios: cambios hemodinámicos (menor presión auricular y menor estrés sobre la pared), prevención de remodelado estructural (fibrosis, dilatación e hipertrofia), inhibición de la activación neurohumoral, reducción de la presión sanguínea, prevención o mejora de la insuficiencia cardíaca y prevención de la hipokaliemia¹.

5.4. Influencia del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo juega un papel importante en los mecanismos que inician la FA, ya sea por predominio de la influencia vagal o adrenérgica. Los ganglios que contienen fibras simpáticas y parasimpáticas se encuentran agrupados en la pared posterior de la

aurícula izquierda cerca de la desembocadura de las venas pulmonares, de la vena cava superior y del seno coronario. La FA desencadenada por influencia vagal es la forma más común y el mecanismo estaría relacionado con el acortamiento del periodo refractario auricular. En estos casos, los fármacos bloqueantes adrenérgicos o la digital pueden favorecer las recurrencias de FA. En modelos animales se ha observado que la denervación vagal de la aurícula previene el desarrollo de FA⁶⁴. Algunos estudios sugieren que la denervación vagal, producto de la destrucción de ganglios parasimpáticos mediante la aplicación de radiofrecuencia en torno a las venas pulmonares, es uno de los mecanismos de actuación de la ablación de FA⁶⁵⁻⁶⁷.

5.5. Otros factores en la fisiopatología de la FA

Se ha postulado que la inflamación y el estrés oxidativo pueden estar involucrados en la génesis de la FA⁶⁸⁻⁷⁰. Se ha observado que los niveles de Proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, son mayores en pacientes con arritmias auriculares que en individuos sin alteraciones del ritmo, siendo más elevados en aquellos con FA persistente que en los que padecían FA paroxística⁶⁹.

Otros factores potencialmente involucrados en el inicio o mantenimiento de la FA son la isquemia atrial⁷¹, la dilatación atrial⁷², la conducción anisotrópica⁴⁷ y cambios estructurales asociados a la edad⁷³.

5.6. Implicaciones cardiovasculares y complicaciones de la FA

5.6.1. Conducción auriculoventricular

En los pacientes con FA sin vías accesorias, el nodo auriculoventricular normal actúa como un filtro en la transmisión eléctrica para evitar frecuencias ventriculares altas. Los principales mecanismos que afectan a la conducción auriculoventricular son la refractariedad intrínseca del nodo auriculoventricular y el tono del sistema autónomo. Un aumento del tono vagal aumentará el periodo refractario del nodo auriculoventricular y por tanto reducirá la frecuencia ventricular. Un aumento del tono simpático tendrá el efecto contrario. Por tanto, las fluctuaciones del sistema autónomo en los pacientes con FA explican las variaciones de

respuesta ventricular en un mismo individuo, siendo la frecuencia ventricular baja durante el sueño y muy alta durante el ejercicio físico.

Los pacientes con vías accesorias pueden desarrollar frecuencias ventriculares elevadas durante FA, ya que las vías accesorias carecen de la “función de filtro” del nodo auriculoventricular. En algunos casos las vías accesorias tienen unos periodos refractarios tan cortos que si el paciente sufre una taquiarritmia auricular muy rápida, como un flutter o una fibrilación auricular, puede morir súbitamente por fibrilación ventricular. A diferencia de los pacientes que no tienen vías accesorias, mientras que el aumento del tono simpático también incrementa la frecuencia ventricular, el incremento del tono vagal ejerce un escaso efecto sobre la conducción a través de la vía accesorio.

5.6.2. Cambios hemodinámicos

Entre los factores que afectan a la función hemodinámica en pacientes con FA se encuentran la pérdida de la coordinación en la contracción auricular, las frecuencias ventriculares altas, la irregularidad en la respuesta ventricular y la disminución del flujo sanguíneo miocárdico así como las alteraciones a largo plazo como son la taquicardiomiopatía auricular y ventricular¹.

La pérdida brusca de la función contráctil coordinada de la aurícula al instaurarse la FA reduce el gasto cardiaco en un 5-15 %. Este efecto es más pronunciado en pacientes con distensibilidad ventricular reducida (estenosis mitral, hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía restrictiva) en quienes la contracción atrial contribuye significativamente al llenado ventricular².

Frecuencias ventriculares rápidas también limitan el llenado ventricular debido al acortamiento de la duración de la diástole. Además, la elevación persistente de frecuencias ventriculares por encima de 120-130 latidos por minuto puede conducir a una taquimiocardiopatía ventricular⁷⁴. La reducción de la frecuencia cardiaca en estos casos puede restaurar la función ventricular normal y prevenir la potencial dilatación auricular.

Por otro lado, la taquicardia puede asociarse a retrasos en la conducción intraventricular (incluyendo bloqueos de rama izquierda) que alterarán la sincronía de la contracción ventricular, disminuyendo así el gasto cardiaco².

Por la relación de presiones entre la aurícula y el ventrículo izquierdo, ante frecuencias ventriculares altas o retrasos en la conducción intraventricular, se puede producir o exacerbar si ya existiese, la regurgitación mitral con la consiguiente disminución en el llenado ventricular¹.

La irregularidad en la respuesta ventricular contribuirá también a disminuir el gasto cardiaco por medio de la fluctuación en los intervalos RR, que condicionan una gran variabilidad en el llenado ventricular y en el volumen de eyección sistólica, produciendo a menudo latidos hemodinámicamente ineficaces².

El flujo sanguíneo miocárdico está determinado por la presencia o ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, por la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (presión de perfusión miocárdica), por la resistencia vascular coronaria y por la duración de la diástole. La FA puede afectar a todos estos factores. Un ritmo ventricular irregular se asocia con disminución en el flujo coronario en comparación con un ritmo regular a la misma frecuencia⁷⁵. Estudios en animales han corroborado que la disminución del flujo coronario producido por FA inducida experimentalmente se relaciona con un aumento de la resistencia vascular coronaria mediada por la activación simpática a través de receptores alfa-adrenérgicos, siendo menos pronunciada cuando el ritmo atrial es regular, a la misma frecuencia ventricular⁷⁶. De la misma manera, se ha observado que el flujo sanguíneo coronario es menor durante FA que durante ritmo sinusal, en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales⁷⁷. En pacientes con enfermedad coronaria, en los que la vasodilatación compensatoria está limitada, la reducción del flujo relacionada con los episodios de FA puede condicionar la aparición de angina.

5.6.3. Tromboembolismo

Aunque el ictus isquémico y la oclusión arterial sistémica en la FA se atribuyen normalmente a embolismos de trombos formados en la aurícula izquierda, la patogénesis del tromboembolismo es compleja. Se ha descrito que hasta un 25 % de los ictus en pacientes con FA pueden ser debidos a enfermedad cerebrovascular intrínseca, a otras causas cardiacas de embolismo o a patología ateromatosa en la aorta proximal^{78,79}.

Entre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis del tromboembolismo en los pacientes con FA se encuentran:

-Estasis auricular: varios estudios seriados en los que se ha evaluado la aurícula izquierda y la orejuela izquierda mediante ecocardiografía transesofágica han demostrado una disminución en las velocidades del flujo a nivel de la orejuela izquierda relacionada con la pérdida de la contracción organizada normal que se produce durante la FA^{80,81}. La presencia del signo de contraste espontáneo en la aurícula izquierda en el estudio ecográfico es un indicador indirecto de flujo lento y estasis en esa cavidad. La estasis del flujo favorece la formación de trombos.

-Alteraciones endocárdicas: la progresiva dilatación auricular y la infiltración fibroelástica de la matriz extracelular contribuyen a la producción de un daño endotelial que estimulará una respuesta inflamatoria, con activación de factores procoagulantes.

-Estado de hipercoagulabilidad: en múltiples estudios se ha descrito elevación de marcadores bioquímicos de coagulación y de activación plaquetaria en los pacientes con FA que refleja un estado sistémico de hipercoagulabilidad⁸²⁻⁸⁶. Tanto en pacientes con FA paroxística como con FA persistente se han observado niveles sistémicos elevados de fibrinógeno y de D-dímeros, indicando trombogénesis intravascular activa^{82,83,87}.

6. Manifestaciones clínicas

La FA puede ser asintomática. Cuando produce manifestaciones clínicas, éstas son variables y dependen de varios factores como son la irregularidad y frecuencia de la respuesta ventricular, el estado basal funcional del paciente y la duración de la FA, entre otros.

Aunque la presentación inicial de la FA puede ser una complicación embólica o el empeoramiento de una insuficiencia cardíaca, la mayoría de los pacientes presentan como síntomas palpitaciones, disnea, dolor torácico, fatiga, mareo y, en ocasiones, síncope. La poliuria puede ser otra de las manifestaciones clínicas y está asociada a la liberación del péptido natriurético atrial, sobre todo al inicio y al final del episodio de FA.

La FA suele progresar de episodios cortos y aislados a episodios de mayor duración y frecuencia. Con el tiempo, muchos pacientes desarrollarán FA permanente. Sólo una pequeña proporción de pacientes (2-3 %) mantendrán una FA paroxística durante décadas⁸⁸. La distribución de los ataques de FA paroxística no es aleatoria sino que suelen agruparse en el tiempo⁸⁹.

Los pacientes con FA permanente, especialmente los de edad avanzada, a menudo refieren que las palpitaciones disminuyen con el tiempo y pueden llegar a quedar asintomáticos.

7. Pronóstico e implicaciones

La FA se asocia a una mayor tasa de mortalidad, de ictus y de otros eventos tromboembólicos, de insuficiencia cardíaca y de hospitalizaciones así como a una disminución de la calidad de vida, una reducción en la capacidad de ejercicio y a disfunción ventricular izquierda.

-Tasa de mortalidad: se duplica en pacientes con FA, independientemente de otros predictores de mortalidad^{11,89}.

-Ictus: generalmente conlleva secuelas graves o la muerte. La probabilidad de ictus isquémico en pacientes con FA no valvular es de dos a siete veces mayor que los individuos sin FA^{3,90-97}. Aproximadamente uno de cada cinco ictus se deben a FA. De hecho, la FA “silente” puede ser causa de ictus considerados como “criptogénicos”^{89,98}. El riesgo de ictus se incrementa con la edad. Así, en el estudio Framingham, el riesgo anual de ictus atribuible a FA fue de 1,5 % en pacientes de 50 a 59 años y del 23,5 % en pacientes de 80 a 89 años⁹⁹.

-Insuficiencia cardíaca: la insuficiencia cardíaca favorece la FA y la FA agrava la insuficiencia cardíaca y los individuos con alguna de estas dos condiciones que se complica con la otra, tienen mal pronóstico¹⁰⁰.

-Hospitalizaciones: el síndrome coronario agudo, el empeoramiento en pacientes con insuficiencia cardíaca, las complicaciones tromboembólicas y el manejo de episodios de arritmia aguda son los motivos principales de ingreso de pacientes con FA².

-Disfunción cognitiva: estudios observacionales sugieren que eventos embólicos asintomáticos en pacientes con FA pueden contribuir a la disfunción cognitiva, incluyendo demencia vascular⁹⁸.

-Calidad de vida: los pacientes con FA tienen una disminución significativa de la calidad de vida en comparación con controles sanos, con la población general y con pacientes con enfermedad coronaria en ritmo sinusal¹⁰¹.

-Disfunción ventricular izquierda: la función del ventrículo izquierdo generalmente se deteriora por la frecuencia ventricular rápida e irregular, por la pérdida de la función contráctil auricular y por el aumento de la presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole.

8. Tratamiento

8.1. Control de causas precipitantes

El adecuado manejo y tratamiento de los factores involucrados en el desarrollo de la FA puede evitar su inicio o su perpetuación si la FA ya se ha instaurado. Para ello estos factores deben ser identificados previamente.

La realización de una ecocardiografía es útil para detectar patología valvular, ventricular o atrial así como enfermedades congénitas cardíacas.

Una prueba de estrés estaría indicada en aquellos pacientes con signos o factores de riesgo para enfermedad coronaria. Aquellos pacientes con disfunción persistente del ventrículo izquierdo y/o signos de isquemia miocárdica serían candidatos para la realización de una angiografía coronaria.

Otras pruebas útiles para la detección de posibles factores desencadenantes de FA son pruebas de función tiroidea, una analítica sanguínea, la medición de la creatinina sérica, un sedimento de orina para descartar proteinuria, la medición de la tensión arterial y un test para descartar diabetes mellitus (medición de glucosa en ayunas).

8.2. Anticoagulación

Uno de los objetivos principales del manejo de los pacientes con FA es el de prevenir las complicaciones derivadas de ésta como es el ictus isquémico. Recientes estudios concluyen que entre los factores de riesgo de ictus más importantes en pacientes con FA se encuentran haber padecido un episodio de ictus/AIT/tromboembolismo previo, la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes y la presencia de enfermedad estructural cardíaca¹⁰². La presencia de disfunción sistólica moderada o severa del ventrículo izquierdo detectada mediante ecocardiografía transtorácica es el único factor de riesgo ecocardiográfico independiente para ictus. En ecocardiografía transesofágica, la presencia de trombo en la aurícula izquierda, de placas aórticas complejas, de contraste espontáneo y de bajas velocidades en la orejuela izquierda, son predictores independientes de ictus y tromboembolismo¹⁰².

En presencia de estos factores de riesgo, se debe considerar que los pacientes con FA paroxística tienen un riesgo de ictus similar a los pacientes con FA persistente o permanente².

Basándose en los factores de riesgo descritos se han publicado varios esquemas de riesgo de ictus para la práctica clínica, el más simple de los cuales es el CHADS₂ [cardiac failure, hypertension, age, diabetes, stroke (doubled)], basado en un sistema de puntos en el que se asignan dos puntos si existe historia previa de ictus o AIT y un punto por cada uno del resto de los factores, es decir, edad mayor de 75 años, hipertensión, diabetes o insuficiencia cardíaca reciente¹⁰³. Así, un resultado de 0 equivale a bajo riesgo, de 1-2 a riesgo moderado y de >2 a alto riesgo. Sin embargo, debido a que este esquema no recogía factores que hoy día se consideran para el riesgo de ictus, un nuevo esquema ha sido publicado, el CHA₂DS₂-VAS_c [congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65-74, and sex category (female)]¹⁰⁴. Está basado también en un sistema de puntos en el que se asignan dos puntos si existe historia de ictus o AIT o si la edad es igual o superior a 75 años y un punto a cada uno del resto de factores, es decir, edad entre 65 y 74 años, hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca reciente, enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa compleja aórtica o patología arterial periférica, incluyendo revascularización previa, amputación o evidencia angiográfica) y al sexo femenino.

Este nuevo esquema considera factores de riesgo adicionales que pueden influir en la decisión de anticoagular o no. Así, una puntuación, según el esquema CHA₂DS₂-VAS_c, igual o superior a 2, es indicación de realizar trombopprofilaxis con anticoagulantes orales, como los antagonistas de la vitamina K, con la dosis ajustada para conseguir un INR (International Normalized Ratio) de entre 2 y 3. Si la puntuación es de 1, se puede optar entre anticoagulación oral y aspirina (75-325 mg diarios), aunque según las últimas guías de manejo de la FA² se prefiere la anticoagulación oral. Si la puntuación es 0, se puede optar por pautar aspirina (75-325 mg diarios), o no realizar trombopprofilaxis, siendo más recomendada esta actitud en las guías referidas.

Existen esquemas que, también basados en un sistema de puntos, valoran el riesgo de sangrado en los pacientes con FA susceptibles de ser sometidos a tratamiento antitrombótico como el HAS-BLED [hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65), drugs/alcohol concomitantly). Cuando el riesgo cuantificado es alto se deben tener especiales precauciones y un control exhaustivo en estos pacientes, tanto si se les prescribe anticoagulación oral como aspirina².

8.3. Control de frecuencia

Una frecuencia ventricular inapropiada junto con irregularidad en el ritmo pueden producir síntomas y distrés hemodinámico severos en los pacientes con FA. Así, los pacientes con una respuesta ventricular rápida a menudo requieren control relativamente urgente de la frecuencia ventricular. En pacientes estables, esto puede realizarse mediante la administración oral de betabloqueantes o antagonistas de los canales de calcio. En los pacientes severamente comprometidos habrá que valorar individualmente la administración intravenosa de betabloqueantes, calcioantagonistas y/o digoxina para enlentecer la conducción del nodo auriculoventricular o proceder a una cardioversión eléctrica. En el momento agudo, el objetivo es conseguir una frecuencia ventricular de 80-100 latidos por minuto. En determinados pacientes, especialmente en aquellos con una función ventricular izquierda muy deprimida, puede utilizarse amiodarona².

Estos tratamientos de control de frecuencia en el momento agudo deberán continuarse con una estrategia de control de frecuencia a largo plazo, o bien control del ritmo si se estima que el paciente tiene posibilidades de mantener el ritmo sinusal a medio-largo plazo.

8.4. Control del ritmo

8.4.1. Cardioversión farmacológica

Muchos episodios de FA terminan espontáneamente en horas o días. En pacientes muy sintomáticos a pesar de haber realizado un adecuado control de frecuencia, y/o en aquellos en los que se pretende una terapia para el control del ritmo, se puede iniciar la cardioversión farmacológica, es decir, la administración aguda (oral o intravenosa) de un fármaco antiarrítmico para restaurar el ritmo normal del corazón.

La tasa de éxito en la recuperación del ritmo mediante fármacos es menor que mediante cardioversión eléctrica si bien en la primera no se requiere sedación y además puede facilitar la elección del fármaco antiarrítmico a utilizar para prevenir recurrencias.

Los pacientes sometidos a cardioversión farmacológica requieren supervisión médica continua así como monitorización mediante electrocardiograma durante la infusión del fármaco así como durante un período después, para detectar fenómenos proarrítmicos, como la proarritmia ventricular o el bloqueo aurículoventricular.

Entre los fármacos empleados se encuentran la flecainida y la propafenona, de elección para la FA de reciente inicio si no existe patología cardíaca estructural, y la amiodarona, de elección en pacientes con cardiopatía o insuficiencia cardíaca².

En casos concretos de pacientes muy sintomáticos con recurrencias infrecuentes de FA, se puede considerar la administración oral y ambulatoria de una dosis de flecainida o propafenona cuando aparezcan los síntomas de FA (estrategia “pill-in-the-pocket”), siempre que se haya comprobado previamente la seguridad del fármaco en un medio hospitalario².

8.4.2. Cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica consiste en la aplicación de una descarga eléctrica al corazón con el fin de convertir la FA a ritmo sinusal. Se considera que ha tenido éxito cuando la FA termina, es decir, cuando se identifican al menos dos ondas P consecutivas en el ECG.

El procedimiento se realiza normalmente mediante desfibriladores externos, que liberan la energía sobre el tórax del paciente y bajo sedación profunda o anestesia general. En determinadas ocasiones puede recurrirse a una cardioversión eléctrica interna mediante catéteres de desfibrilación. Esta técnica está especialmente indicada cuando la cardioversión eléctrica externa fracasa debido a altas impedancias torácicas, típicas de pacientes muy corpulentos o enfisematosos, que reducen significativamente la energía eléctrica que llega al corazón. No obstante, hoy en día esta situación se ha reducido considerablemente gracias a la amplia disponibilidad de los desfibriladores externos bifásicos, que liberan la energía de forma más eficiente.

Entre los riesgos y complicaciones se encuentran los eventos tromboembólicos, las arritmias post-cardioversión y los riesgos de la anestesia general. El procedimiento se asocia a 1-2 % de riesgo de tromboembolismo, el cual puede reducirse mediante la anticoagulación adecuada durante las semanas previas y posteriores a la cardioversión, y mediante la exclusión de trombos en la aurícula izquierda por ecocardiografía. Arritmias peligrosas como la taquicardia ventricular y la fibrilación pueden ocurrir en presencia de hipokaliemia, intoxicación digital o una sincronización inadecuada². Las quemaduras ligeras en la piel, en la zona de contacto con las palas de desfibrilación, son una complicación frecuente.

Los factores que predisponen a la recurrencia de la FA tras la cardioversión son la edad, la duración de la FA antes de la cardioversión, el número de recurrencias previas, el tamaño aumentado de la aurícula izquierda o una función auricular disminuida, y la presencia de enfermedad coronaria o de enfermedad valvular pulmonar o mitral².

Realizar un pre-tratamiento con fármacos antiarrítmicos como la amiodarona, el sotalol, la flecainida o la propafenona, aumenta la probabilidad de restauración del ritmo sinusal¹⁰⁵⁻

8.5. Control de frecuencia y ritmo a largo plazo

8.5.1. Manejo farmacológico

El manejo inicial tras el inicio de la FA siempre debería incluir un adecuado tratamiento antitrombótico y de control de la frecuencia ventricular. La medicación para el control de la frecuencia deberá continuarse a largo plazo a menos que el ritmo sinusal se restaure de forma continua. El objetivo es tener la frecuencia ventricular controlada adecuadamente durante las recurrencias de la FA.

La elección de los fármacos dependerá en gran medida del estilo de vida del paciente y de la existencia de patología subyacente. Así, ante un estilo de vida inactivo, el fármaco de elección será la digoxina. Si el paciente tiene una vida activa y no presenta patología asociada excepto hipertensión, los fármacos recomendados serían los betabloqueantes, diltiazem o verapamilo. Si presenta insuficiencia cardíaca se recomienda el uso de digoxina y betabloqueantes con precaución, mientras que si padece enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los fármacos recomendados serían diltiazem, verapamilo, o digoxina².

El control del ritmo a largo plazo tiene como principal finalidad la mejoría de los síntomas asociados con la FA. Así, los pacientes asintomáticos (o aquellos que ya no presentan síntomas gracias a un adecuado tratamiento para el control de la frecuencia) no deberían, en general, recibir tratamiento antiarrítmico².

Entre los fármacos recomendados para el control del ritmo se encuentran la amiodarona, la dronedarona, la flecainida, la propafenona y el sotalol. La amiodarona es la más efectiva en el mantenimiento del ritmo sinusal pero debido a su toxicidad extracardíaca, se debe emplear cuando otros fármacos no han sido efectivos o están contraindicados. Sin embargo, a diferencia de la mayoría del resto de antiarrítmicos, la amiodarona puede administrarse de forma segura en pacientes con patología estructural cardíaca por lo que se considera el fármaco de elección en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, clases III y IV NYHA, y en los pacientes con insuficiencia cardíaca clase II NYHA recientemente descompensada².

8.5.2. Tratamiento quirúrgico

El abordaje quirúrgico de la FA tuvo su máximo desarrollo en la década de los años ochenta y contribuyó en gran medida a profundizar en el conocimiento de la anatomía y de la electrofisiología del corazón. El tratamiento quirúrgico de la FA se basaba en la hipótesis de que la reentrada era el principal mecanismo responsable del desarrollo y del mantenimiento de la FA, siendo necesario una cantidad mínima de tejido auricular en continuidad eléctrica para que la FA se autoperpetuara ("masa crítica"). Así, la realización de una serie de incisiones ("cut and sew") en localizaciones críticas de la pared auricular crearía barreras en la conducción y dejaría porciones de tejido auricular de tamaño inferior a la "masa crítica", lo que evitaría la perpetuación de la FA. El procedimiento fue desarrollado por Cox^{108,109} y estaba basado en el concepto de un "laberinto" geográfico haciendo referencia al complejo e intrincado camino que los impulsos recorren desde el nodo sinusal al nodo auriculoventricular. Por ello se denominó técnica *maze* ("laberinto" en inglés), la cual ha sufrido tres variaciones (*maze* I, II y III).

Mediante estas incisiones, se conseguía producir lesiones transmurales en la pared auricular para aislar las venas pulmonares, conectar estas líneas divisorias con el *anillo* mitral, con las orejuelas derecha e izquierda y con el seno coronario y crear así barreras eléctricas para evitar las corrientes de reentrada.

Se han descrito tasas de éxito de entre el 70 y el 95 % en el seguimiento tras quince años del procedimiento^{110,111} pero, a pesar de ello, la técnica quirúrgica se reserva para aquellos pacientes que tengan otra indicación de cirugía cardíaca debido a que es un procedimiento complejo que requiere realizar by-pass cardiopulmonar.

Se han utilizado otras fuentes de energía que simulan las líneas realizadas mediante incisión quirúrgica, entre las que se encuentran la radiofrecuencia, la crioablación y el ultrasonido de alta intensidad. Los estudios realizados sobre los resultados de estas técnicas refieren ausencia de FA al año de entre el 85 y el 87 % de los casos. Se ha observado que los factores que pueden reducir el éxito del procedimiento son el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, la edad avanzada, la duración de la FA y la existencia de hipertensión o de síndrome de apnea del sueño¹¹².

Abordajes menos invasivos se están investigando como son las técnicas epicárdicas mediante toracoscopia¹¹¹.

8.5.3. Ablación con catéter

Los procedimientos de ablación o termocoagulación por radiofrecuencia con catéter inicialmente tenían como objetivo practicar una serie de lesiones lineales en la pared auricular en un intento de remedar la técnica de ablación quirúrgica de Cox (*maze*). Estas técnicas tenían como objetivo reducir el tejido auricular en contacto eléctrico para bloquear las ondas de reentrada y evitar la autoperpetuación de la arritmia. Aunque los resultados iniciales fueron esperanzadores, las tasas de éxito a largo plazo y la reproducibilidad de los resultados no fue buena por lo que estas técnicas fueron relegadas a un segundo plano.

A finales de los años noventa, Jais y Haissaguerre publican el tratamiento con éxito de una serie de pacientes con FA paroxística provocada por la descarga rápida de un foco ectópico mediante la ablación puntual de dicho foco. Afirman que, en la mayoría de los casos, los focos ectópicos que desencadenan la FA se sitúan en la desembocadura de las venas pulmonares^{51,53}. De esta manera cobró vigencia la hipótesis original de Sherf y nació el concepto de fibrilación auricular focal. Desde ese momento la ablación de la FA es objeto de un desarrollo explosivo y se convierte en el principal centro de interés de la investigación en el campo de la electrofisiología cardíaca.

La mayoría de los procedimientos de ablación se realizan utilizando como fuente de energía la radiofrecuencia si bien existen otras posibles fuentes alternativas como son la crioterapia (crioablación), el ultrasonido de alta intensidad y el láser. Sin embargo, no existen todavía datos de estudios randomizados que demuestren la superioridad de estas fuentes alternativas sobre la radiofrecuencia.

8.5.3.1. Indicaciones

Inicialmente la ablación de la FA se reservaba para pacientes jóvenes con FA paroxística idiopática muy recurrente y sintomática, refractaria a tratamiento farmacológico y con carga ectópica abundante en la monitorización eléctrica continua o en los estudios de Holter. Sin embargo, las indicaciones se han extendido considerablemente hoy en día, lo que, junto con los avances continuos que se están produciendo en el desarrollo y mejora de las técnicas de

ablación y de imagen sobre las que se sustenta, hace que, como ejemplo, se haya visto incrementada su frecuencia de aplicación en un 44 % en 2009 respecto al año anterior¹¹³.

Uno de los principales factores a valorar en la indicación de una ablación de FA es la sintomatología que producen las recurrencias de FA y la repercusión de las arritmias en la calidad de vida del paciente¹¹⁴. Según estos autores, el beneficio clínico de la ablación varía de forma directamente proporcional con la repercusión clínica de la FA, apreciándose el máximo beneficio en pacientes que basalmente se encuentran con muchas recurrencias y muy sintomáticas. Por el contrario, queda por demostrar el beneficio de la ablación en pacientes asintomáticos.

La presencia de episodios de FA autolimitada suele indicar que la aurícula se encuentra relativamente bien preservada y poco remodelada, con lo que es previsible que la abolición de los focos ectópicos trate con éxito la FA. Pero también la FA persistente puede beneficiarse de estas técnicas ya que no siempre indica la existencia de un remodelado auricular irreversible y en muchos casos la persistencia está favorecida por descargas de focos ectópicos^{115,116}.

La ablación de FA también se realiza hoy en día en pacientes con cardiopatía estructural o cierto grado de dilatación auricular, refractaria a tratamiento antiarrítmico. Algunos autores consideran que la ablación de FA puede ser la primera opción terapéutica en pacientes con recurrencias de FA frecuentes y sintomáticas^{117,118}.

Existe también evidencia de que pacientes con co-morbilidad asociada a la FA pueden beneficiarse inicialmente de un proceso ablativo. Así, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la ablación de la FA puede mejorar significativamente su fracción de eyección, pudiendo experimentar, por ejemplo, mejoría en la tolerancia al ejercicio físico^{119,120}.

8.5.3.2. Técnicas

a. Ablación directa del foco ectópico

Fue la primera técnica de ablación de FA por radiofrecuencia y, aunque puede curar la FA con una sola aplicación, tiene muchas limitaciones. Entre éstas se encuentra la necesidad de realizar maniobras de provocación en estos pacientes ya que muchos no presentan ectopia significativa en el momento de la ablación. Aun así, la capacidad de estas maniobras para

desenmascarar los focos ectópicos resulta subóptima en muchos pacientes por lo que pueden quedar sin tratar otros focos importantes para el inicio o mantenimiento de la FA¹²¹⁻¹²³.

Otras limitaciones son la existencia de múltiples focos en algunos pacientes o la posibilidad de producir estenosis de las venas pulmonares al aplicar radiofrecuencia dentro de ellas^{124,125}.

b. Aislamiento eléctrico de las venas pulmonares

En más del 90% de las venas pulmonares, tanto en pacientes con FA como en sujetos normales así como en otras especies animales, existen vainas o evaginaciones del miocardio auricular en su parte proximal que alcanzan una distancia variable desde el ostium, generalmente inferior a 35 mm¹²⁶.

Dado que la mayoría de los focos ectópicos que inician o mantienen la FA se localizan en estas vainas de miocardio auricular^{127,128} y dada la posibilidad de inducir estenosis de las venas pulmonares al realizar ablación directa del foco en su interior, se comenzaron a realizar procedimientos de desconexión ostial de las lengüetas miocárdicas^{127,128}. Esta técnica recibió el nombre de aislamiento segmentario de las venas pulmonares pero con la experiencia se observó que frecuentemente estas evaginaciones de miocardio auricular sólo son segmentarias en el interior de las venas por lo que se requiere realizar, en la mayoría de los casos, una ablación circunferencial para conseguir la desconexión eléctrica a nivel ostial. La principal limitación del aislamiento eléctrico ostial de las venas pulmonares es su complejidad, tanto técnicamente como en la evaluación del resultado electrofisiológico de la ablación¹²⁹.

Uno de los factores que complica el aislamiento de las venas es su variabilidad anatómica, en número, posición y orientación así como el acceso limitado a determinadas áreas de la aurícula izquierda como su zona de unión con la vena inferior derecha o la poca estabilidad que caracteriza otras regiones anatómicas como la carina existente entre la vena superior izquierda y la orejuela izquierda o en el borde inferior de la vena inferior izquierda¹³⁰.

En cuanto a la evaluación del resultado electrofisiológico de la ablación, el aislamiento se considera completo cuando desaparecen los potenciales de vena pulmonar durante ritmo

sinusal (bloqueo de entrada). Sin embargo, dado que dentro de las venas se registran no sólo potenciales de vena pulmonar sino también potenciales de aurícula izquierda, de orejuela izquierda en el caso de la vena superior izquierda, potenciales de aurícula derecha y/o de vena cava superior en el caso de la vena superior derecha y potenciales ventriculares, los electrogramas obtenidos pueden tener múltiples componentes de difícil interpretación. Además, es necesario asegurar que exista un bloqueo de salida, es decir, un bloqueo en la conducción venoatrial, fundamental para el éxito de la ablación, para lo cual se realizan técnicas de estimulación en el interior de la vena. Se han descrito tasas de recurrencia de conducción venoatrial en pacientes sometidos a un nuevo procedimiento de ablación por ineficacia del primero de hasta el 80 %^{131,132}.

Se considera que las estrategias de ablación que tienen como objetivo las venas pulmonares son la piedra angular de la mayoría de los procedimientos de ablación de la FA y que deben tener como meta conseguir el aislamiento eléctrico completo de las venas¹¹².

c. Ablación anatómica de aurícula izquierda

Junto con la ablación circunferencial de las venas pulmonares a nivel ostial o extraostial (antral), se aplican líneas de radiofrecuencia en el techo o en la pared posterior de la aurícula izquierda, y entre la vena inferior izquierda y el anillo mitral (istmo mitral)^{133,134}. Basándose en la hipótesis de los frentes de ondas múltiples, esta técnica pretende producir una desconexión anatómica y eléctrica de las áreas por las que se perpetúan los mecanismos de reentrada. Estas lesiones lineales deben ser transmurales para obtener un adecuado bloqueo. Se han propuesto varias configuraciones de compartimentalización lineal de la aurícula. Estas líneas se aplican bajo control de posición espacial que proporcionan los sistemas de navegación como el Carto® (Biosense Webster, Tirat-Ha-Carmel, Israel). En la figura 3 se representa el esquema de ablación anatómica de la aurícula izquierda propuesto por Pappone y cols. y el propuesto por Oral y cols¹³⁵. tras modificaciones de la técnica.

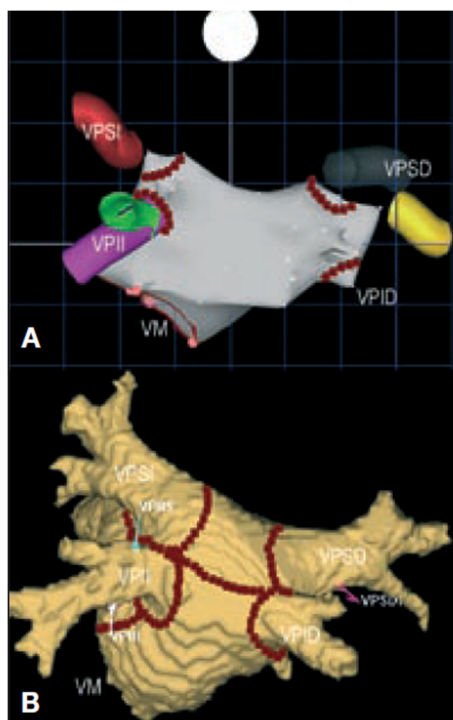


Figura 3. Ablación anatómica de la aurícula izquierda. Las líneas de puntos representan las líneas de ablación sobre reconstrucciones de la aurícula izquierda y las venas pulmonares realizadas mediante el sistema Carto®. A. Esquema propuesto por Pappone y cols. B. Esquema propuesto por Oral y cols. *Figura tomada de referencia 126.*

d. Ablación de zonas con electrogramas auriculares fraccionados

Se basa en la localización y ablación de zonas de conducción lenta y puntos de giro de ondas de reentrada que se manifiestan mediante electrogramas auriculares complejos y fraccionados al realizar la cartografía auricular durante FA¹³⁶, no teniendo como objetivo el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. Hay autores que la consideran una técnica con muy buenos resultados¹³⁷ si bien su aceptación por la mayoría de los centros en los que se llevan a cabo procedimientos de ablación por radiofrecuencia es baja. Estudios prospectivos randomizados no han demostrado beneficios y la mayoría de las arritmias que recurren tras estos procedimientos tienen su origen en las venas pulmonares².

e. Técnicas mixtas y variantes

Cada vez es mayor la tendencia a utilizar técnicas que comparten características de varias de las descritas anteriormente como la desconexión ostial de venas pulmonares con ablación lineal de aurícula izquierda, el aislamiento circunferencial de venas pulmonares junto con la ablación de electrogramas fraccionados, la ablación anatómica auricular no circunferencial, etc¹³⁸.

Hoy en día se acepta que en pacientes con cardiopatía estructural o FA persistente se realicen ablaciones más extensas, incluyendo las venas pulmonares, ciertas áreas de la aurícula izquierda en forma de líneas establecidas (techo o pared posterior e istmo mitral), zonas con electrogramas complejos fraccionados...etc, ya que estos pacientes tienen aurículas muy enfermas y dilatadas en las que la arritmia se automantiene por el propio sustrato patológico, sin apenas participación de focos ectópicos¹²⁶

8.5.3.3. Complicaciones

La frecuencia global de complicaciones graves asociadas al procedimiento de ablación en estudios multicéntricos recientes¹³⁹ es del 4,5 %. Entre estas complicaciones se encuentran:

- Muerte: 0,15-0,7 %, según los estudios. Se han descrito como causas de muerte durante el procedimiento, el tromboembolismo cerebral masivo y la perforación extrapericárdica de una vena pulmonar¹³⁹.

- Tromboembolismo (0,93 %), AIT (0,2-0,7 %) e ictus (0,2-0,3 %)^{2,139}. El riesgo de estas complicaciones se reduce mediante el empleo de catéteres irrigados y la monitorización de los tiempos de coagulación cada 30 minutos durante el procedimiento ajustándolos si es necesario con un bolo de heparina intravenoso.

- Taponamiento cardiaco: se describe como complicación con una frecuencia de entre el 0,8 % y el 1,3 %^{2,139}, siendo la complicación más frecuente descrita en el último estudio multicéntrico de Cappato y cols.¹³⁹.

- Complicaciones relacionadas con el sitio de punción: hematoma (relativamente frecuente), aneurisma (0,5-0,53 %) y fístula arteriovenosa (0,43-0,54 %)^{2,139}.

- Estenosis/oclusión de las venas pulmonares: es una complicación propia de los procedimientos de ablación de FA descrita desde el inicio de los procedimientos de ablación^{125,140-144}. El mecanismo molecular subyacente no es del todo conocido, habiéndose descrito tanto la existencia de una intensa inflamación periadventicial como cambios fibróticos con gran depósito de colágeno que comprometan la luz¹⁴⁵. Esto ha sido documentado mediante el hallazgo en estudios de Tomografía Computarizada (TC) de importante fibrosis de los tejidos perihiliares que rodean las venas pulmonares así como

de precursores de proteínas inflamatorias, hiperplasia intimal y contracción endovascular en modelos animales^{144,145}.

La mayor parte de los casos de estenosis de venas pulmonares son asintomáticos, puesto que generalmente se requiere la coexistencia de estenosis severa (reducción de la luz superior al 70 %) de más de una vena para producir síntomas¹⁴³. Cuando se producen, los síntomas pueden ser astenia, disnea de pequeños esfuerzos o síndromes pulmonares similares a una neumonía o a un tromboembolismo¹⁴³.

El riesgo de estenosis de venas pulmonares depende del número, tiempo, potencia y temperatura de aplicaciones de radiofrecuencia hechas en el interior de las venas pulmonares^{124,125,140}. Aun con la realización de un aislamiento eléctrico ostial e incluso con ablaciones anatómicas presuntamente auriculares, se siguen comunicando casos. El uso regular de técnicas de imagen antes y durante la ablación puede contribuir a reducir la incidencia de estenosis de venas pulmonares al permitir conocer mejor las peculiaridades anatómicas de las venas de cada paciente y evitar así aplicar radiofrecuencia en el interior de éstas¹³⁰.

La verdadera incidencia de estenosis es desconocida y sigue siendo motivo de controversia en la literatura. Se describe una frecuencia global de estenosis de las venas pulmonares menor del 5 % cuando se realiza ablación segmentaria y de alrededor del 10 % si la ablación es focal².

Los casos de estenosis severas y/o sintomáticas pueden requerir tratamiento mediante angioplastia con o sin colocación de stent. Cappato y cols., describen en uno de sus estudios, estenosis mayor del 50 % en un 1,3 % de pacientes sometidos a ablación, de los que aproximadamente la mitad requirieron tratamiento intervencionista¹⁴⁶. En el estudio publicado por el mismo grupo en 2010¹³⁹, la frecuencia de estenosis de venas pulmonares fue menor, de manera que 48 de los 16309 pacientes que incluyó el estudio presentaron estenosis de venas pulmonares que requirió tratamiento intervencionista (0,29 %) frente al 0,74 % que lo requirió en el estudio anterior.

Existen dos posibles estrategias para su diagnóstico: esperar a que el paciente refiera síntomas sugestivos o realizar una TC o Resonancia Magnética (RM) tras el

procedimiento¹⁴⁷. La primera tiene el inconveniente de que, incluso las severas, pueden ser asintomáticas, por lo que el posible cese del tratamiento anticoagulante tras el procedimiento puede llevar a una oclusión de la vena, hecho que puede ocurrir incluso estando sometido a tratamiento anticoagulante, ya que una estenosis moderada o severa puede progresar. Además, el diagnóstico puede retrasarse en estos pacientes si no acuden a su arritmólogo, por confundirse sus síntomas y ser etiquetados con diagnósticos erróneos¹⁴⁷.

La realización de una TC tras el procedimiento tiene el inconveniente de la radiación, especialmente teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden ser sometidos al procedimiento de ablación varias veces. La RM proporciona la misma información y evita la radiación al paciente así como el contraste yodado.

-Otras complicaciones menos frecuentes descritas son la parálisis diafragmática permanente (0,17 %), las fístulas aurículo-esofágicas (0,04 %), las lesiones de la válvula mitral (0,07 %), neumotórax (0,09 %), hemotórax (0,02 %) y sepsis, abscesos o endocarditis (0,01 %)¹³⁹.

8.5.3.4. Papel de los navegadores y pruebas de imagen

a. Fluoroscopia

La fluoroscopia es la técnica de imagen más extendida y más frecuentemente empleada para la introducción, manipulación y colocación de catéteres en el sistema cardiovascular. En mayor o menor grado se emplea en prácticamente todos los procedimientos de electrofisiología¹⁴⁸.

Está basada en el empleo de rayos X, ya sea mediante el uso de intensificadores de imagen (fluoroscopia analógica) o de detectores digitales (fluoroscopia digital). Ésta presenta varias ventajas sobre la analógica como son la mejora de la calidad de imagen, el aumento de la velocidad de adquisición de imágenes, y la posibilidad de utilizar técnicas de sustracción.

Debido a que la fluoroscopia utiliza radiaciones ionizantes y a que únicamente proporciona información espacial en dos dimensiones, su uso se está reduciendo gracias a la utilización, cada vez en más centros, de los navegadores.

b. Sistemas de navegación

El primer sistema de navegación para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas fue el CARTO® (Biosense Webster, Tirat-Ha-Carmel, Israel), creado en 1996. Este sistema permite crear mapas electroanatómicos mediante la integración de la posición espacial y la información eléctrica que va registrando el catéter de ablación en distintas localizaciones. Dado que el sistema permite conocer en tiempo real la posición del catéter en relación al mapa construido, se puede reducir el tiempo de fluoroscopia.

La localización del catéter se realiza utilizando campos electromagnéticos mediante un tipo específico de catéter, el Navistar® (Biosense Webster, Siemens Medical Solutions, Malvern, Philadelphia, USA).

Sucesivas versiones del sistema han ido incorporando nuevas funciones principalmente orientadas a mejorar la representación anatómica de las cámaras cardíacas¹⁴⁹. La última versión es el CARTO3®, que permite no sólo visualizar el catéter de ablación sino también el resto de catéteres empleados.

Los mapas se llaman electroanatómicos porque cada punto adquirido con el catéter de ablación lleva asociada información eléctrica a la información anatómica. Así, la información anatómica dará la forma del mapa, mientras que la información eléctrica dará el color del mismo (figura 4).

Se pueden obtener varios tipos de mapas basados en diferentes variables como son la secuencia de activación, el voltaje o la impedancia. En cada tipo de mapa, cada punto tomará un color dependiendo del valor de activación, voltaje o impedancia registrado en dicho punto. De forma automática se asigna el rojo al punto con menor valor y el violeta al de mayor valor, utilizándose el resto de colores del arco iris para representar los valores intermedios¹⁴⁸

Se han desarrollado otros sistemas de navegación como es el EnSite® (St Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA), cuyo modo más empleado es el NavX®, que también se basa en la creación de mapas electroanatómicos.

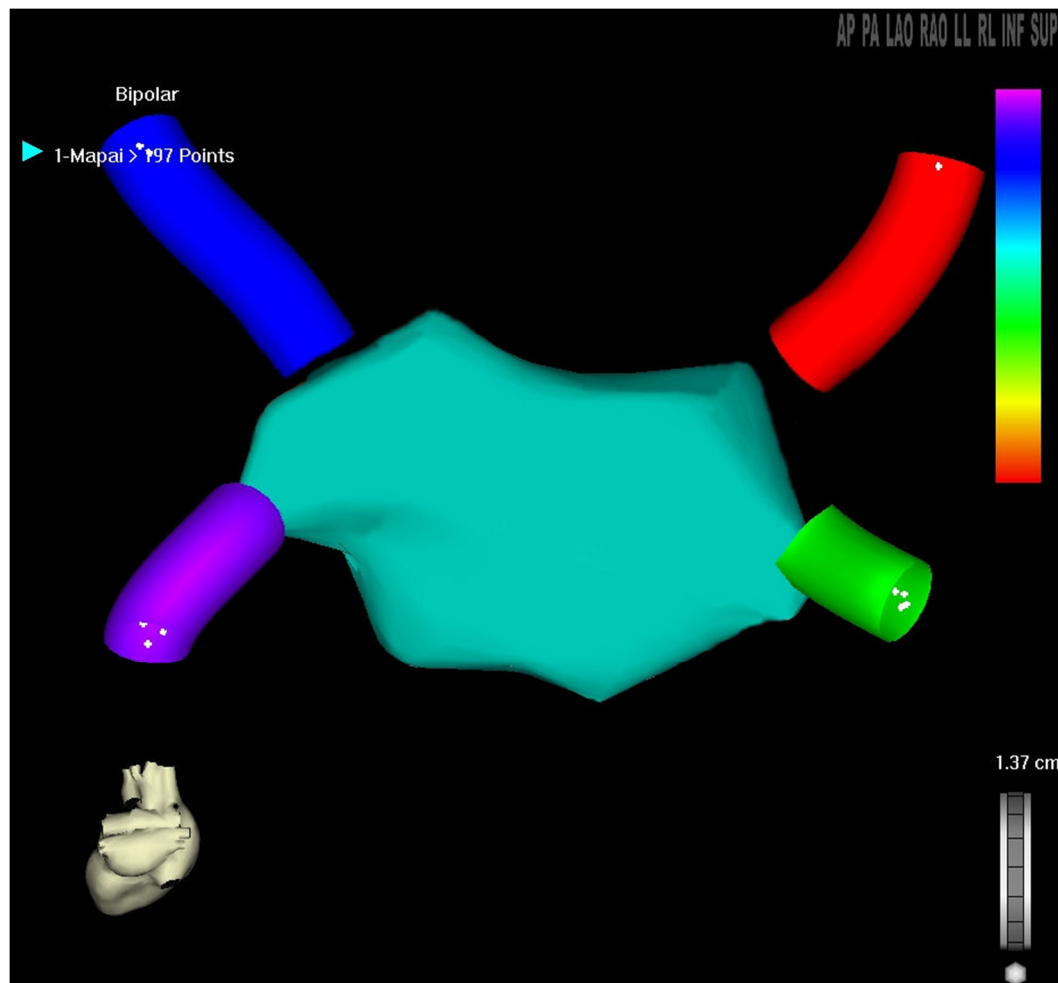


Figura. 4. Mapa electroanatómico de la aurícula izquierda y porción proximal de las venas pulmonares obtenido mediante el sistema de navegación CARTO®. Proyección posteroanterior.

Mediante módulos de integración (CARTOMerge®, NavXFusion®), es posible fusionar la imagen electroanatómica obtenida con las imágenes anatómicas proporcionadas por otras pruebas de imagen como son la TC y la RM (figura 5). Las imágenes, una vez integradas, se comportan como el propio mapa del navegador por lo que permiten visualizar los catéteres con gran precisión en las distintas regiones anatómicas de cada paciente.

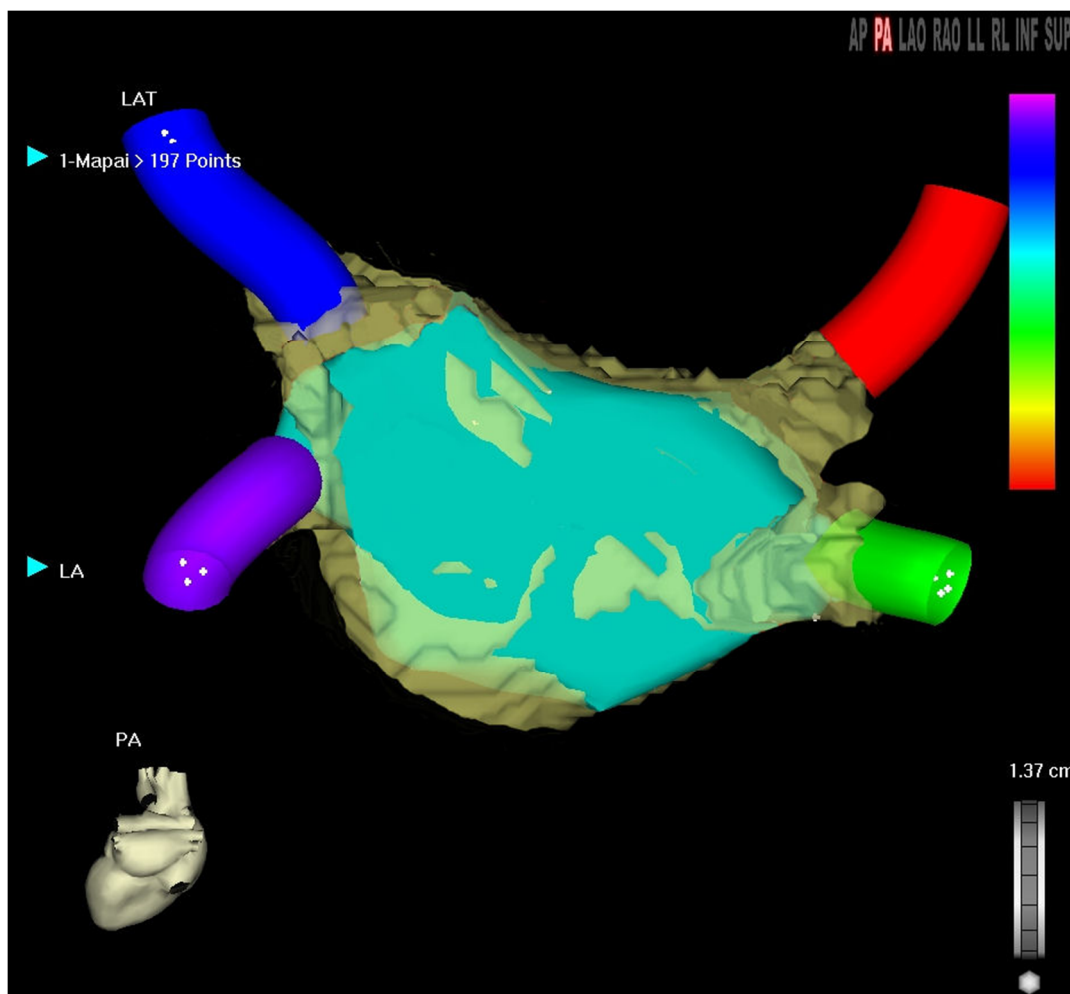


Figura.5. Mapa electroanatómico de la aurícula izquierda y porción proximal de las venas pulmonares de la figura 4 integrado con la reconstrucción tridimensional de la imagen anatómica proporcionada por una RM mediante el sistema CARTO Merge® Proyección posteroanterior.

Una alternativa a los sistemas de navegación electroanatómica la constituyen los sistemas como el EP Navigator® (Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, USA) que permite fusionar la fluoroscopia en tiempo real con la reconstrucción anatómica tridimensional obtenida a partir de imágenes de TC o bien mediante angiografía rotacional realizada en el mismo procedimiento de ablación. Así, la reconstrucción tridimensional rota en la pantalla siguiendo la rotación del arco y permite una visualización simultánea de la misma junto con la imagen fluoroscópica bajo el mismo ángulo.

c. Ecografía intracardiaca

Es una técnica empleada en muchos laboratorios de electrofisiología cardiaca para la realización de la punción transeptal y así acceder a la aurícula izquierda. No sólo aporta seguridad a la punción sino que permite seleccionar el punto óptimo de punción del septo para que luego los catéteres conserven una mayor maniobrabilidad en las cámaras izquierdas (punción selectiva)¹⁵⁰.

La ecografía intracardiaca permite también determinar la posición de los catéteres de electrofisiología y el grado de contacto catéter-tejido, realizar reconstrucciones anatómicas tridimensionales en tiempo real de la cámara cardiaca objeto de la ablación y tener control preciso del catéter mediante el sistema CARTOsound®, evaluar el flujo en las venas pulmonares mediante catéteres especiales con capacidades *doppler* con el fin de detectar estenosis tras la ablación, así como guiar la colocación de *stents* en las venas estenosadas.

8.5.3.5. La ablación de FA en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Hacia el año 2000 se comenzaron a realizar los primeros procedimientos de ablación por radiofrecuencia en nuestro centro. Entonces, se abordaba exclusivamente el foco responsable, en un principio de forma directa y posteriormente mediante aislamiento eléctrico ostial en caso de focos procedentes de venas pulmonares o de vena cava superior. Desde mediados de 2004 se realiza un aislamiento ostial de las cuatro venas pulmonares y generalmente también de la vena cava superior. Ante la evidencia o sospecha de participación de focos ectópicos extrapulmonares se recurre a maniobras de inducción farmacológica. En algunos casos, a criterio del operador, se incluye una ablación lineal auricular izquierda, a nivel del istmo mitral y/o en el techo/pared posterior.

La técnica consiste en la introducción de un catéter de mapeo de venas pulmonares y del catéter de ablación a través de una única punción transeptal guiada con ecocardiografía intracardiaca. Se realiza control posicional de los catéteres mediante los sistemas de navegación Carto® y NavX®, siendo el primero el más utilizado en nuestro centro. En todos los casos se dispone de información anatómica real procedente de los estudios de RM o de TC que se integra con el mapa electrofisiológico.

Resultados de la ablación de FA

Si bien valorar el resultado de una ablación de una vía accesorio es sencillo, valorar el resultado de una ablación de FA es más complejo. Mientras que la primera se considera efectiva si se consigue bloquear de forma permanente la conducción a través de la vía, para la segunda existen múltiples factores que van a condicionar el éxito o fracaso de la técnica ya que la FA es una arritmia que afecta en grado variable distintos aspectos de la vida del paciente. Una FA con similar forma de presentación, frecuencia de las recurrencias y respuesta ventricular durante los episodios puede pasar desapercibida para unos pacientes y ser incapacitante para otros. Por otra parte, la reducción de la carga arrítmica no siempre va paralela a la reducción en la clínica del paciente. Por todo ello, en la evaluación del resultado de un procedimiento de ablación de FA se requiere considerar distintos aspectos, no siempre objetivos.

Impacto en los síntomas del paciente

En nuestro centro se evalúa el estado basal y la respuesta a la ablación por medio de un cuestionario de síntomas. En nuestra experiencia, la ablación de FA es, entre todos los tipos de ablación, la que produce un mayor beneficio subjetivo a los pacientes. Tras la ablación, el 87 % de los pacientes tratados en nuestro centro en el bienio 2004-2005 experimentaron de forma subjetiva una mejoría clínica. La reducción media en las palpitaciones, según la cuantificación de las mismas en los cuestionarios de síntomas, fue del 82 %. Los pacientes que más se beneficiaron clínicamente de la ablación son los que más sintomáticos estaban antes del procedimiento. Sólo el 5 % de los pacientes requirieron más de un procedimiento.

Impacto en la carga arrítmica

La ausencia de síntomas no implica la ausencia de FA, especialmente tras la realización de procedimientos de ablación anatómica de la aurícula izquierda, ya que tras éstos se ha observado que con cierta frecuencia los pacientes mejoran clínicamente sin reducciones paralelas de la carga arrítmica habiéndose atribuido la mejoría a denervación cardíaca y a efecto placebo entre otros factores¹⁵¹. En cambio, los procedimientos de desconexión eléctrica de venas pulmonares han mostrado una mejor correlación entre la evolución clínica y la carga arrítmica remanente¹⁵².

En nuestro centro se realiza seguimiento a los pacientes con Holter de 24 horas seriados de forma sistemática 1 día, 1 mes, 3 meses, 6 meses, y anualmente tras la ablación, y de forma no programada en caso de recurrencia de sintomatología sugerente de FA. Con este grado de monitorización, el 73 % de los pacientes tratados en el Hospital Clínico San Carlos durante el bienio 2004-2005 quedaron libres de FA tras un seguimiento medio de 15 meses. Entre estos pacientes, el 28 % continuaban tomando algún fármaco antiarrítmico de clase I o III, el 30 % tomaban betabloqueantes o calcioantagonistas y el 52 % no tomaban ningún fármaco (figura 6).

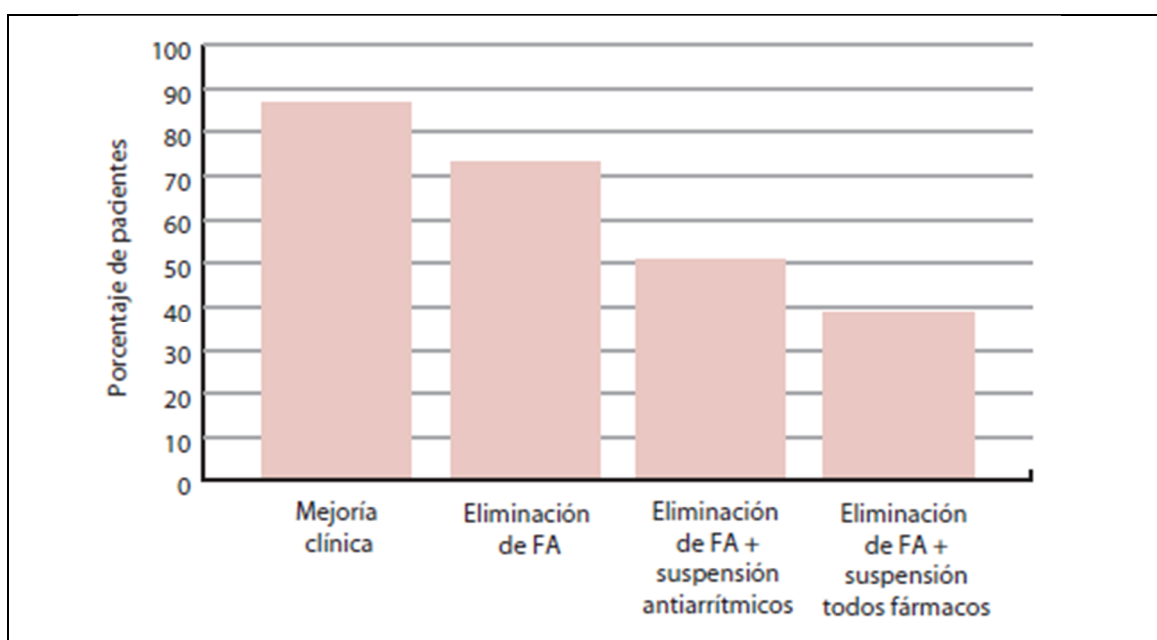


Figura.6. Resultados tras un primer procedimiento de ablación de FA en el Hospital Clínico San Carlos (bienio 2004-2005). *Figura tomada de referencia 126.*

II. La Resonancia Magnética (RM)

Una prueba de imagen previa a la realización del procedimiento de ablación de FA es imprescindible dada la variabilidad y complejidad anatómica de las venas pulmonares, lo que puede condicionar errores considerables¹³⁰. Dado que la fluoroscopia es subóptima para la valoración anatómica de las venas pulmonares tanto en la identificación de variantes anatómicas como en la localización de los *ostia*, hoy día en casi todos los centros se realiza una RM o una TC a cada paciente previamente a la realización del procedimiento. Estas técnicas, debido a su elevada resolución en los tres ejes del espacio, permiten realizar reconstrucciones multiplanares y volumétricas (volume rendering) con las que es posible identificar adecuadamente cada una de las venas, incluyendo variantes anatómicas, así como realizar diferentes mediciones que contribuirán a aportar una información anatomo-morfológica más completa para realizar el procedimiento.

1. Desarrollo de las técnicas de imagen de angiografía tridimensional no invasiva

La primera técnica de imagen vascular se remonta a 1896, un año después de la invención de los rayos X, cuando Hascheck y Lindenthal obtuvieron el primer angiograma in vitro tras inyectar una mezcla de bismuto, plomo y sales de bario en los vasos sanguíneos de una mano amputada. Desde entonces las técnicas de imagen vascular se han ido desarrollando,

paralelamente a la gran evolución que ha tenido lugar en el campo de la Radiología, hacia pruebas cada vez menos invasivas.

En 1934 Ziedses Des Plantes, plantea en su tesis la posibilidad de realizar angiografía de sustracción en las radiografías, la idea base para el posterior desarrollo de la sustracción digital.

Es en la década de los setenta cuando las técnicas de sustracción son objeto de un gran interés y desarrollo. En 1973 se comienza a construir un procesador de imagen fluoroscópica en tiempo real en la Universidad de Wisconsin¹⁵³, el cual permitiría obtener 30 imágenes de sustracción por segundo.

Investigadores de la Kiel Kinderklinik y de la Universidad de Arizona iniciaron, a mediados de los años setenta, el uso de las técnicas de sustracción temporal digital usando ordenadores convencionales. Consistían en técnicas asistidas por ordenador en las que una imagen adquirida en un determinado momento se sustrae a otra imagen obtenida más tarde de manera que si se introduce un medio de contraste en la vasculatura, la imagen sustraída contendrá sólo los vasos replecionados.

Desde entonces se han ido introduciendo mejoras en la técnica de manera que la angiografía de sustracción digital se ha considerado la prueba gold-standard para el estudio vascular. Sin embargo, es invasiva, requiere radiación ionizante y se emplea un medio de contraste yodado, contraindicado en algunos pacientes. Además proporciona datos sólo en dos dimensiones, por lo que no alcanza, incluso empleando múltiples inyecciones, la capacidad que tienen la TC y la RM para estudiar los vasos sanguíneos en múltiples planos.

2. RM versus TC en los estudios de venas pulmonares y aurícula izquierda

En los equipos modernos de TC con múltiples detectores se ha conseguido reducir de forma considerable el tiempo de adquisición y reconstrucción de las imágenes, mejorando la resolución temporal de los estudios. Asimismo se ha avanzado en la obtención de imágenes con una mayor resolución espacial. Sin embargo, la radiación ionizante sigue siendo una limitación, especialmente si el paciente va a requerir estudios de control posteriormente. El uso de contraste yodado es otra de sus limitaciones tanto por su efecto sobre la función

renal como por las posibles reacciones al mismo, que se presentan con más frecuencia que con el contraste usado en la RM.

Los importantes avances que se han producido en el desarrollo de los equipos de RM en la última década han contribuido a su aplicación creciente en los estudios cardiacos. Una de las principales limitaciones de la RM en este campo es el movimiento cardiaco. Sin embargo, esta limitación ha sido superada gracias al diseño y desarrollo de nuevas bobinas y secuencias que proporcionan imágenes con una gran resolución y contraste en un período de tiempo muy corto. Estas secuencias se han diseñado para obtener imágenes sincronizadas con el movimiento cardiaco. Al mismo tiempo, debido a que su tiempo de adquisición es corto, se pueden realizar los estudios en apnea, reduciéndose así no solamente los artefactos provocados por el movimiento cardíaco sino también aquellos ocasionados por el movimiento respiratorio¹⁵⁴.

3. La angio-RM

3.1. Bases físicas de la RM

El cuerpo humano se compone de agua en aproximadamente un 70 %. El núcleo de cada uno de los dos átomos de hidrógeno que forman parte de una molécula de agua, consiste en un protón que tiene una propiedad especial, la capacidad para comportarse como un pequeño imán con un campo magnético, el denominado *momento magnético* que puede ser representado mediante un vector. Cuando los núcleos se someten a un campo magnético estático externo, los momentos magnéticos son inducidos a rotar alrededor del eje del campo magnético, movimiento conocido como *precesión*, a una frecuencia proporcional a la intensidad del campo magnético, según la ecuación de Larmor:

$$f = \gamma \times B$$

en la que f = frecuencia de precesión (medida en Hertzios), B = intensidad del campo magnético y γ es la razón giromagnética, que depende del tipo de núcleo (para los átomos de hidrógeno es de 42,6 megahertzios por tesla)¹⁵⁵.

3.1.1. Formación de la imagen de RM

La magnetización a la que son sometidos los protones incluidos en un campo magnético externo, puede dividirse en dos componentes: magnetización transversal y longitudinal. Aunque los momentos magnéticos tienen la misma frecuencia de precesión, no lo hacen al mismo tiempo, es decir, no tienen *coherencia de fase*. Como consecuencia, los componentes de la magnetización transversa se sitúan al azar y su sumación es cero, por lo que se cancela. Mediante la aplicación de un pulso de radiofrecuencia externo de la misma frecuencia que la de precesión de los protones, los momentos magnéticos adquieren *coherencia de fase* y la precesión de los núcleos en el plano transversal contribuirá a producir una señal de radiofrecuencia que puede ser recogida con una antena. Como la magnetización longitudinal es estática, no contribuirá a producir señal salvo que cambie de orientación al plano transversal, hecho que también se consigue mediante la aplicación del pulso de radiofrecuencia¹⁵⁶.

Una vez que se deja de emitir el pulso de radiofrecuencia, los momentos magnéticos vuelven a su orientación original. Ello conlleva la pérdida de la *coherencia de fase* (*relajación T2*) y la recuperación de la magnetización longitudinal (*relajación T1*). Las diferencias en las propiedades de relajación de los distintos tejidos hacen que sus intensidades de señal difieran y por tanto tengan apariencias diferentes en las imágenes de RM. Los quelatos de gadolinio son contrastes efectivos en los estudios de RM porque hacen que los protones que están alrededor se relajen mucho más rápidamente de lo habitual (acortan el tiempo de relajación T1).

Para localizar la señal de las diferentes regiones del cuerpo se aplican gradientes de campo magnético durante los pulsos de radiofrecuencia y durante la relajación de los protones, codificando así espacialmente la región explorada en diferentes frecuencias y fases de precesión. A todo este proceso en la adquisición de la imagen se le denomina *secuencia de pulso*. La excitación repetida (normalmente entre 128 y 256 veces) de los protones por pulsos de radiofrecuencia durante la aplicación de los apropiados gradientes de campo magnético, produce sucesivas señales emitidas durante la relajación de los protones. Las intensidades de dichas señales obtenidas, para cada frecuencia y cada fase,

son representadas en el conocido como *espacio-k*, el cual es después transformado en una imagen mediante un proceso matemático denominado *transformación de Fourier*.

3.2. Los avances en las técnicas de angio-RM

Existen tres tipos de técnicas fundamentales para realizar estudios de angio-RM:

- Time-of-flight (TOF)*, habitualmente empleada para estudios de carótidas y polígono de Willis así como venografía pélvica sin contraste.

- Contraste de fase*, muy útil en la valoración de estenosis.

- Angio-RM con gadolinio intravenoso, que presenta varias ventajas respecto a las anteriores, como son su rapidez, su capacidad para generar imágenes de los vasos independientemente de las características del flujo, la alta resolución espacial y su versatilidad al poder aplicarse al estudio de prácticamente cualquier parte del cuerpo.

Durante los últimos veinticinco años se han estado investigando técnicas de RM que permitieran realizar angiografía sin uso de contraste. Éstas se basaron inicialmente en las secuencias *TOF* y *contraste de fase*. Mientras que ésta última proporciona información cuantitativa del flujo, las secuencias *TOF* son mucho más rápidas. Sin embargo, ambas tienen limitaciones como son la saturación de señal cuando el volumen anatómico explorado es grande, lo que condiciona un campo de imagen (*field of view*, es decir, el área anatómica objeto de estudio) limitado y la pérdida de señal en presencia de flujo turbulento.

A principios de los años noventa Prince comenzó a realizar estudios de RM en tres dimensiones (RM 3D) con inyección de contraste (gadolinio) intravenoso¹⁵⁷. Hasta entonces, la secuencia 3D TOF SPGR (Spoiled Gradient Echo) sin contraste intravenoso se empleaba con éxito en angio-RM cerebral pero se observó que no era útil para estudios con volúmenes grandes debido a la saturación de los protones con la consiguiente pérdida de señal. Con el objetivo de acortar el tiempo de relajación T1 de la sangre y así evitar la saturación de los protones, Prince fue el primero en administrar gadolinio intravenoso en bolo inmediatamente antes de lanzar dicha secuencia. Estos estudios iniciales demostraron que el gadolinio aumentaba significativamente la *razón señal-ruido* en las arterias, es decir, incrementaba la señal de los vasos sobre el artefacto que producía el flujo en su interior. Además se obtuvieron conclusiones importantes acerca de factores que influyen en la

calidad de la imagen obtenida mediante RM con contraste, como son el momento de la adquisición a partir de la inyección del contraste (*timing*) y la curva de paso de contraste^{158,159}. A partir de entonces sucesivos estudios apoyaron su utilidad en la valoración de patología en diferentes territorios vasculares, como los aneurismas de la aorta abdominal¹⁶⁰, la patología de la aorta torácica¹⁶¹, la estenosis de las arterias renales¹⁶² o el estudio de la estenosis de la arteria del trasplante renal¹⁶³.

3.3. Aplicación de las técnicas de angio-RM 3D en cardiología

En la última década son múltiples los avances que se han producido en el desarrollo de los tipos de antenas o bobinas, las técnicas de sincronización con el movimiento cardiaco y respiratorio así como del tipo de secuencias de angio-RM, paralelamente al aumento de la demanda progresiva de estudios de imagen cardiológicos.

3.3.1. Antenas o bobinas

Los estudios de RM cardiaca pueden realizarse con la antena estándar del imán o con antenas de superficie. La antena del imán proporciona una señal más homogénea y con menos artefactos respiratorios que si se usan antenas de superficie pero su resolución espacial será mucho menor. Las antenas de superficie en los estudios cardiacos mejoran la relación señal/ruido y la resolución espacial de la imagen. Preferentemente se usan las antenas acopladas en fase (*phase array*) de corazón o de cuerpo.

3.3.2. Sincronización cardiaca y respiratoria

Para obtener imágenes cardiacas nítidas es necesario realizar los estudios de RM con sistemas que permitan minimizar o eliminar el efecto del movimiento debido al ciclo cardiaco y respiratorio.

La sincronización entre el ECG y la secuencia de RM permitirá obtener una imagen nítida del corazón en un momento concreto del ciclo cardiaco. Para ello es necesario obtener una adecuada señal del ECG a través de los electrodos colocados en el tórax del paciente. Sin embargo, en ocasiones no es posible obtener una buena señal debido a las interferencias que se generan entre los procesos físicos vasculares, el campo magnético y los gradientes, por lo que la alternativa es emplear un sensor periférico de pulso.

En cuanto al movimiento del ciclo respiratorio existen dos opciones: realizar los estudios en apnea o con sincronización respiratoria. Ésta última consiste en obtener la señal de RM sólo en determinada fase del ciclo respiratorio, lo que prolonga el tiempo de adquisición de la secuencia. Si se opta por adquirir la imagen en apnea, todas las secuencias deberán obtenerse en la misma fase del ciclo respiratorio, inspiración o espiración.

3.3.3. Tipos de secuencias

Existen dos tipos de secuencias básicas de RM, espín-eco y eco de gradiente. Secuencias de RM similares reciben diferentes nombres, muchos de ellos acrónimos acuñados por las diferentes casas comerciales.

a. Secuencias espín-eco

Las secuencias espín-eco convencionales, turbo o fast espín-eco o con doble pulso de inversión, generan imágenes de “sangre negra” ya que la luz de las estructuras vasculares presenta baja intensidad de señal por anulación de la señal del flujo (figura 7). Las secuencias espín-eco potenciadas en T1 convencionales con sincronismo cardíaco se emplean para evaluar la anatomía de las estructuras cardíacas y vasculares y, junto con las imágenes espín-eco potenciadas en densidad protónica (SE-DP) y T2 (SE-T2), son útiles para la caracterización tisular de las estructuras cardíacas y de las masas¹⁶⁴.

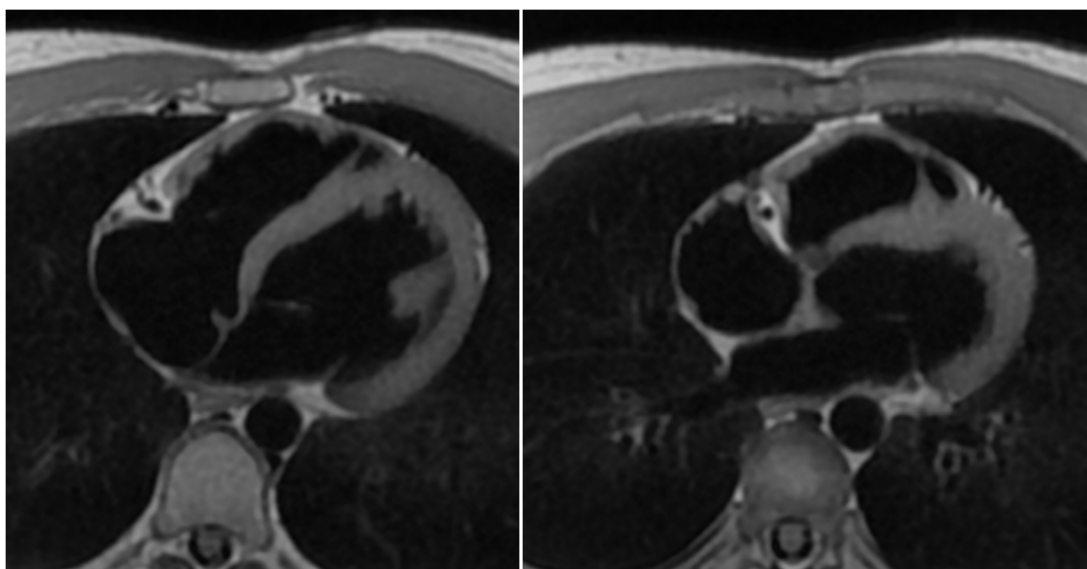


Figura 7. Imágenes espín-eco, (“sangre negra”), plano axial. La sangre en movimiento dentro de las cámaras cardíacas y de la aorta se observa como un vacío de señal.

En las secuencias rápidas espín-eco el tiempo de adquisición es menor pero son más susceptibles a los artefactos por movimiento cardíaco. Existen recursos para disminuir estos artefactos como son disminuir el grosor de corte, utilizar una técnica de doble inversión-recuperación o adquirir las imágenes en diástole.

b. Secuencias eco de gradiente

Las secuencias eco de gradiente se utilizan para conseguir imágenes potenciadas en T1, con o sin gadolinio intravenoso, incluyendo estudios vasculares y de función cardíaca. Se emplean habitualmente para conseguir imágenes de “sangre brillante”, denominadas así por el incremento de la señal del flujo sanguíneo (figura 8). Las secuencias eco de gradiente en estado estacionario (SSFP-Steady State Free Precession) son variantes de la anterior en las que se consigue intensificar la señal de las estructuras que contienen líquido respecto a otros tejidos pudiendo conseguirse imágenes rápidas del corazón con alto contraste entre la sangre y el miocardio.

La característica fundamental de estas secuencias es su elevada resolución temporal, que permite adquirir una imagen a intervalos de 20-40 ms durante el ciclo cardíaco. Así, se puede adquirir en una apnea un conjunto de imágenes de múltiples fases del ciclo cardíaco en uno o más cortes que se podrá visualizar en modo cine-RM¹⁶⁵.

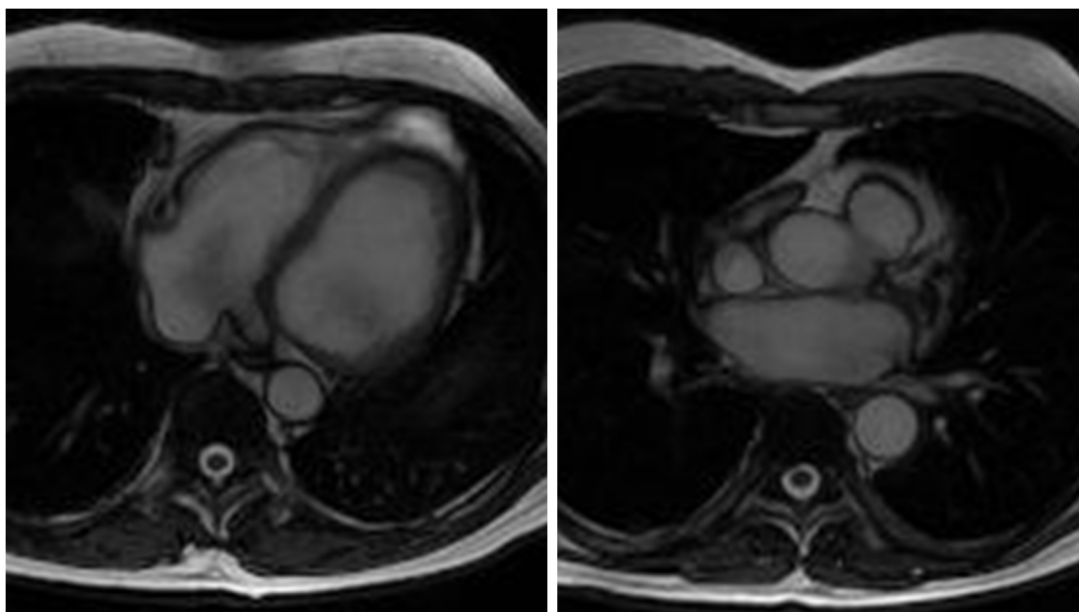


Figura 8. Imágenes cine-RM (“sangre brillante”) plano axial. La sangre en movimiento dentro de las cámaras cardíacas y de la aorta presenta una señal incrementada.

Se emplean fundamentalmente las secuencias de cine-RM rápidas de eco de gradiente prospectivas y las de cine-precisión libre en estado estacionario retrospectivas, ambas con sincronismo cardíaco. Éstas presentan varias ventajas sobre las secuencias de cine rápidas eco de gradiente como son un mayor contraste de imagen y una razón señal-ruido superior.

En las secuencias prospectivas de cine-RM los datos se adquieren inmediatamente tras la curva R del ECG de manera que cuando la adquisición para un determinado intervalo R-R se ha completado, el escáner espera hasta la siguiente curva R (figura 9). Generalmente no permiten obtener imágenes de todo el ciclo cardíaco completo por lo que la telediástole puede quedar infra-representada.

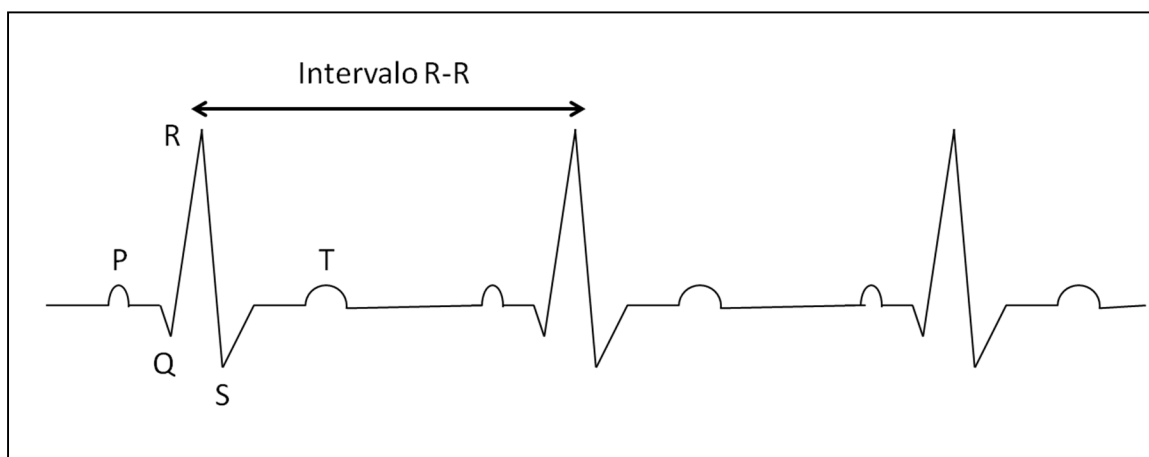


Figura 9. Diagrama esquemático de un ECG estándar en el que se muestra el intervalo R-R.

En las secuencias retrospectivas los datos se adquieren de forma continua según se registra el ECG del paciente y permiten obtener imágenes durante todo el ciclo cardíaco. Éstas son preferibles a las prospectivas cuando se usa un monitor de pulso periférico ya que el pico de la curva de éste último ocurre al principio de la diástole cardíaca por lo que una parte de la sístole se puede perder¹⁶⁶ (figura 10).

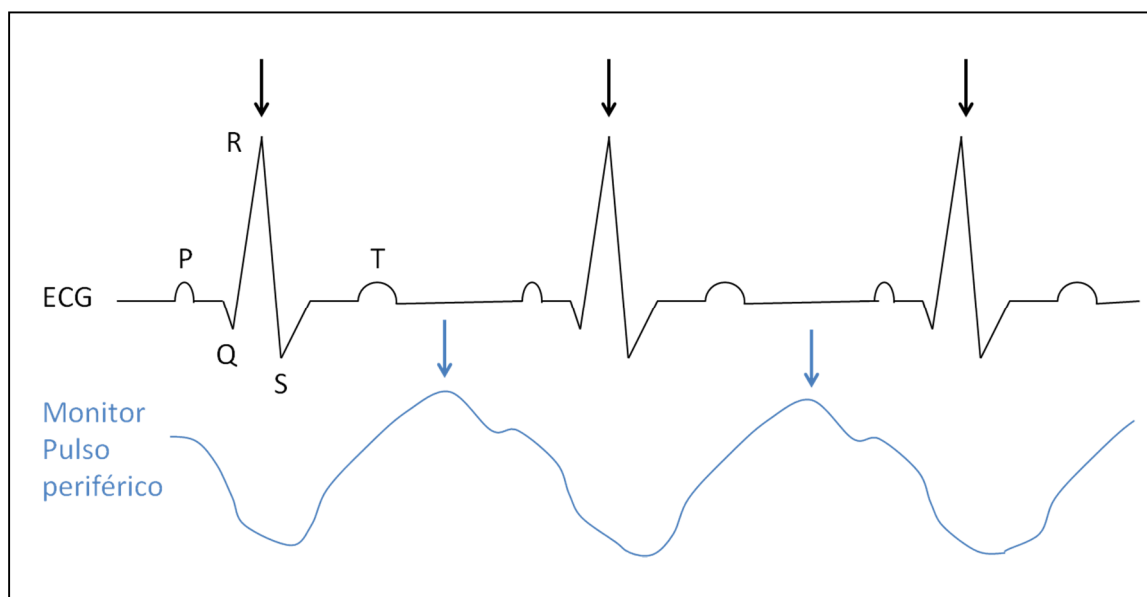


Figura 10. Diagrama esquemático de la curva de un ECG estándar y de la del pulso periférico que muestra la relación temporal entre los picos de la curva R y los de de la curva de pulso periférico.

Otras secuencias eco de gradiente empleadas en los estudios de cardio-RM son las secuencias de perfusión del miocardio y las técnicas de marcaje del miocardio. Respecto a las secuencias de perfusión, éstas son de dos tipos: de primer paso, que consisten en secuencias eco de gradiente ultrarrápidas que permiten evaluar la llegada del bolo de contraste intravenoso, y de realce tardío, en las que se aplica un pulso de inversión que anula la señal del miocardio de modo que el miocardio normal hipointenso contrasta con las áreas hiperintensas de realce tardío por persistencia del contraste en las zonas patológicas.

La técnica de marcaje del miocardio consiste en aplicar lo que se denominan pulsos de presaturación, que se proyectan sobre el miocardio como líneas o rejillas negras y sirven para analizar, mediante técnicas de post-procesado, el movimiento complejo de rotación, traslación y deformación del corazón durante el ciclo cardíaco¹⁶⁴.

3.3.4. Planos de estudio

La planificación del estudio de cardio-RM se puede realizar basándose en planos ortogonales y/o planos intrínsecos.

Los planos ortogonales se orientan sobre los ejes anatómicos de la caja torácica (axial, coronal y sagital) y son útiles para evaluar las relaciones anatómicas del corazón con el resto

de estructuras torácicas, estudiar la patología del pericardio, para la caracterización y extensión de masas cardíacas y extracardiacas o para la valoración de la aurícula izquierda y venas pulmonares en los pacientes con FA.

Los planos intrínsecos se programan teniendo en cuenta la dirección de las estructuras cardíacas y se emplean para cuantificar el grosor del miocardio, las dimensiones de las cámaras cardíacas, la función cardíaca global y regional o para el estudio de las valvulopatías¹⁶⁴. Entre los planos intrínsecos empleados se encuentran el plano eje largo vertical del ventrículo izquierdo o dos cámaras aurícula izquierda-ventrículo izquierdo, el eje tres cámaras o tracto salida del ventrículo izquierdo, el plano eje corto del ventrículo izquierdo y el plano cuatro cámaras. La elección de los planos dependerá del tipo de patología objeto del estudio.

3.4. Angio-RM de aurícula izquierda y venas pulmonares

3.4.1. Anatomía de aurícula izquierda y venas pulmonares

a. Aurícula izquierda

El conocimiento de las diferentes estructuras anatómicas de las aurículas, a nivel micro y macroscópico, es importante en cuanto a la reducción de posibles riesgos y complicaciones relacionados con los procedimientos de ablación con catéter.

La aurícula derecha, dominada por su orejuela, se caracteriza por tener una extensa matriz de músculos pectinados. Éstos se extienden con orientación prácticamente perpendicular desde la *cresta terminalis*.

La aurícula izquierda tiene paredes relativamente lisas y una orejuela frecuentemente pequeña de morfología tubular. Las miofibras muestran cambios en su orientación a lo largo de su trayecto a través del espesor de las paredes. Existen varios puentes musculares que producen conexiones interatriales, conexiones entre la aurícula izquierda y el seno coronario así como entre las vainas musculares de las venas pulmonares derechas y la aurícula derecha¹⁶⁷. Existen además vainas de miocardio atrial que se extienden hacia el interior de las venas pulmonares y hacia la vena cava superior. Estas vainas están compuestas de una capa de fibras musculares orientadas de forma circular o en espiral. En ocasiones también

pueden encontrarse fibras orientadas longitudinalmente rodeadas de tejido fibroso o adiposo que alcanzan el epicardio, siendo su espesor mayor a nivel de la unión venoatrial. En ocasiones, pueden existir tres o más capas a nivel de dicha unión^{128,168,169}. En esta zona se ha descrito la existencia de conexiones epicárdicas entre las venas pulmonares superior e inferior, en aproximadamente un 40 % de los corazones normales^{169,170}. Estudios experimentales y clínicos apoyan la existencia de conexiones epicárdicas eléctricas entre la vena pulmonar superior izquierda y la denominada vena de Marshall, que sortean la unión venoatrial. Así, hipotéticamente, el aumento del espesor a nivel de dicha unión, podría proteger a estas conexiones miocárdicas epicárdicas del efecto de la aplicación de radiofrecuencia en el procedimiento de ablación de venas pulmonares, lo que puede implicar riesgo de recurrencia de la FA¹⁶⁹.

En ambas aurículas, la estructura de las paredes y del septo les confiere una disposición tridimensional de fibras musculares y una mioarquitectura que permiten una conducción preferencial de la actividad eléctrica sin la necesidad de tractos con miocitos especializados que unan el nodo sinusal y el auriculoventricular^{171,172}. Cambios bruscos en la orientación de las fibras musculares pueden justificar la existencia de líneas funcionales de bloqueo durante la activación endocárdica¹⁷³.

La existencia de crestas endocárdicas en las paredes auriculares en ocasiones condicionan un mal posicionamiento de los catéteres durante el procedimiento de ablación que resulta en líneas de ablación incompletas¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. La cresta más prominente en la aurícula izquierda es la cresta lateral izquierda, entre los orificios de las venas pulmonares izquierdas y la orejuela izquierda. Recientemente se han descrito variaciones anatómicas considerables tanto en la cresta lateral izquierda como en la orejuela izquierda^{167,174,175} y cada vez se está prestando un mayor interés a estas estructuras, dado que investigaciones electrofisiológicas y quirúrgicas recientes han demostrado casos en los que, tras la realización de ablación de las venas pulmonares, existían focos de activación originados en la orejuela izquierda, actuando la zona de unión entre la orejuela y la aurícula izquierda como fuente de propagación de la actividad al resto de la aurícula durante la fibrilación auricular^{177,178}.

b. Venas pulmonares

El patrón típico anatómico es de cuatro venas pulmonares de drenaje independiente en la aurícula izquierda, dos derechas y dos izquierdas. Los orificios de las venas pulmonares izquierdas se localizan más cranealmente que los de las derechas. Las venas pulmonares superior derecha y superior izquierda se proyectan anterior y superiormente y las venas inferior derecha e izquierda lo hacen posterior e inferiormente. El tronco de la vena pulmonar inferior derecha suele tener un trayecto horizontal. La vena pulmonar superior derecha discurre inmediatamente posterior a la vena cava superior o a la aurícula derecha y las venas pulmonares izquierdas se localizan entre la orejuela izquierda y la aorta descendente. En la mayoría de los casos, el orificio de la orejuela izquierda se sitúa en íntimo contacto con el ostium de la vena pulmonar superior izquierda.

El diámetro superoinferior del *ostium* de las venas suele ser mayor que el anteroposterior, confiriéndole una morfología oval, si bien las izquierdas suelen ser más ovales que las derechas.^{174,174,179-182} Además, las venas superiores suelen tener diámetros mayores que las inferiores así como las derechas respecto a las izquierdas^{174,179,183-186}. Kato y cols., encontraron que las venas pulmonares izquierdas tienen un cuello más largo, con una distancia mayor entre el *ostium* y la primera ramificación que las derechas¹⁸⁵.

La vena pulmonar del lóbulo medio generalmente drena a la vena pulmonar superior derecha (53-69 %) y menos frecuentemente a la vena pulmonar inferior derecha (3-8 %). La variante anatómica más frecuente (12-25 %) en el lado izquierdo es el tronco común. Los troncos comunes tienen un diámetro superior al del resto de venas pulmonares. La presencia de venas pulmonares accesorias que drenan de forma independiente a la aurícula izquierda ocurre más frecuentemente en el lado derecho, siendo la más común una vena pulmonar accesoria media que generalmente drena el lóbulo medio (17-23 %). Estas venas accesorias generalmente tienen un calibre menor al resto de las venas pulmonares¹⁸⁷. Se ha descrito también la presencia de dos venas pulmonares independientes para el lóbulo medio y la presencia simultánea de una vena independiente para el lóbulo medio y una vena pulmonar anómala superior derecha¹⁸⁵. Otras variantes menos frecuentes son la vena pulmonar media izquierda y el tronco común derecho¹⁸⁸.

Si bien algunos autores han relacionado la presencia de variantes anatómicas con una mayor prevalencia de FA^{188,189} no se ha podido demostrar una relación clara entre ambos hechos¹⁹⁰.

3.4.2. Protocolo de RM de venas pulmonares y aurícula izquierda

Las secuencias empleadas dependen del equipo de RM del que se disponga. En general este tipo de estudios incluyen secuencias espín-eco potenciadas en T1 con sincronización cardíaca y compensación respiratoria, ambas obtenidas en el plano axial abarcando aurícula izquierda y venas pulmonares proximales y secuencias angio-RM 3D en el plano coronal, en apnea y con contraste intravenoso (Gadolinio, Gd-DTPA). Éste es administrado mediante una bomba de inyección (dosis de 15-30 ml) con un flujo de 2 ml/sg seguido de una inyección de 20-30 ml de suero salino con el mismo flujo. El retraso con el que se debe administrar el contraste se puede calcular mediante una secuencia rápida de eco de gradiente potenciada en T1, adquiriéndose varias imágenes con un intervalo de tiempo de 3 segundos en el mismo nivel anatómico después de introducir una pequeña cantidad de gadolinio intravenoso (2 ml más 20-30 ml de suero salino con un flujo de 2 ml/sg) o bien de modo automático mediante una región de interés colocada en la aurícula izquierda (tracker).

Se pueden incluir secuencias de cine-RM, como las secuencias rápidas cine-eco de gradiente (FSPGR) o secuencias rápidas cine-precisión libre en estado estacionario (FIESTA), adquiridas en el plano axial en apnea y con sincronización cardíaca.

3.4.3. Post-procesado de la imagen

Las secuencias espín-eco potenciadas en T1 y las de angio-RM 3D son útiles en el análisis anatómico de la aurícula izquierda y de las venas pulmonares (figuras 11 y 12). Las secuencias de angio-RM 3D se emplean para realizar reconstrucciones multiplanares en una estación de trabajo, las cuales van a permitir la adecuada visualización y evaluación anatómica de cada una de las venas así como de la aurícula izquierda, pudiendo obtener mediciones de múltiples variables (figura 13).

Las secuencias de cine-RM permiten realizar un estudio funcional del corazón dado que, en la estación de trabajo, es posible analizar las imágenes durante todo el ciclo cardíaco en modo cine (figura 14). De esta manera es posible seleccionar las imágenes que corresponden

a la sístole y a la diástole auriculares y realizar la medición de los volúmenes telesistólico y telediastólico de la aurícula izquierda así como calcular su fracción de eyección.

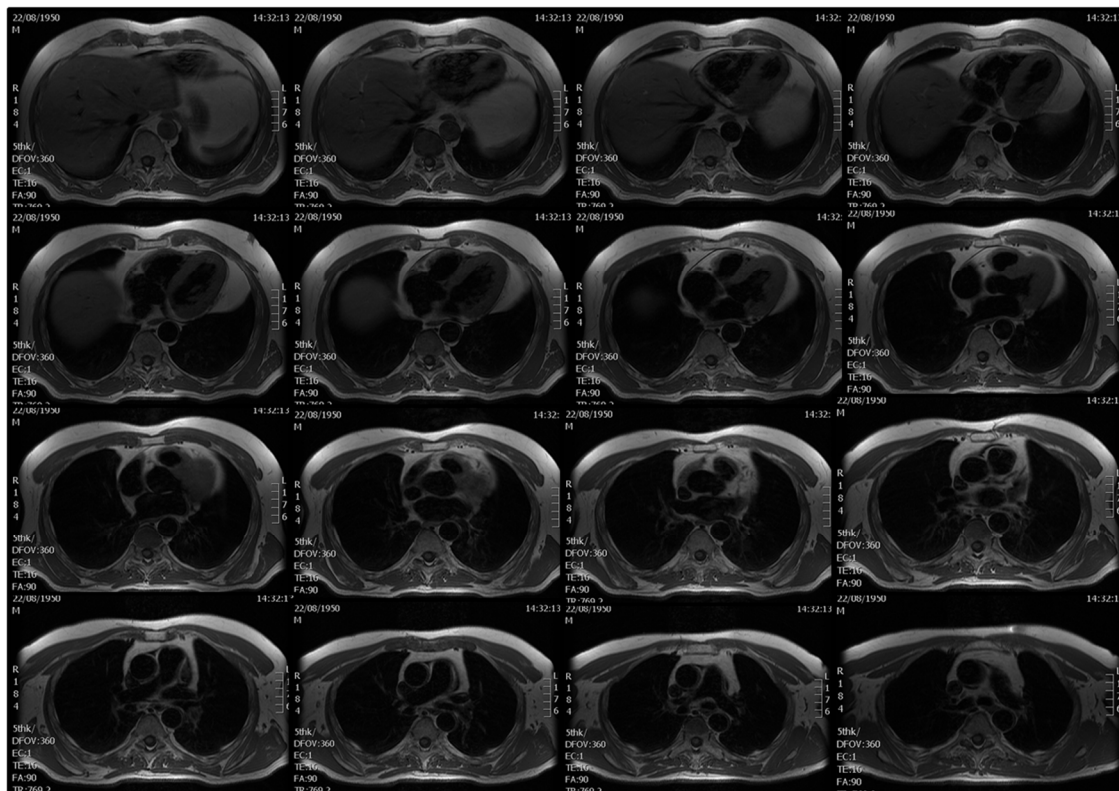


Figura 11. Secuencia espín eco potenciada en T1 adquirida en el plano axial. Este tipo de secuencia es útil para valorar anatómicamente la aurícula izquierda, las venas pulmonares así como el resto de las estructuras cardíacas incluidas en el estudio.

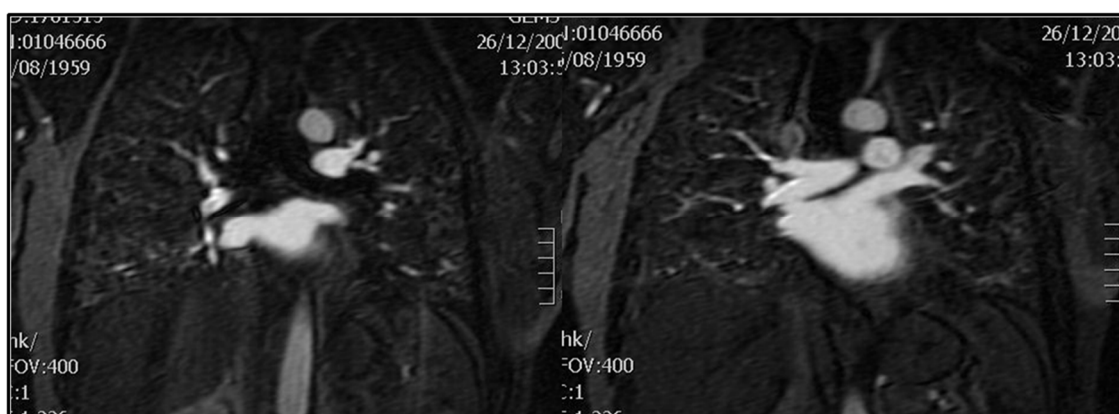


Figura 12. Imágenes de una secuencia angio RM 3D con gadolinio intravenoso adquirida en el plano coronal, a nivel de la aurícula izquierda y venas pulmonares.



Figura 13. Reconstrucciones de la aurícula izquierda y venas pulmonares a partir de una secuencia angio RM 3D con gadolinio intravenoso.

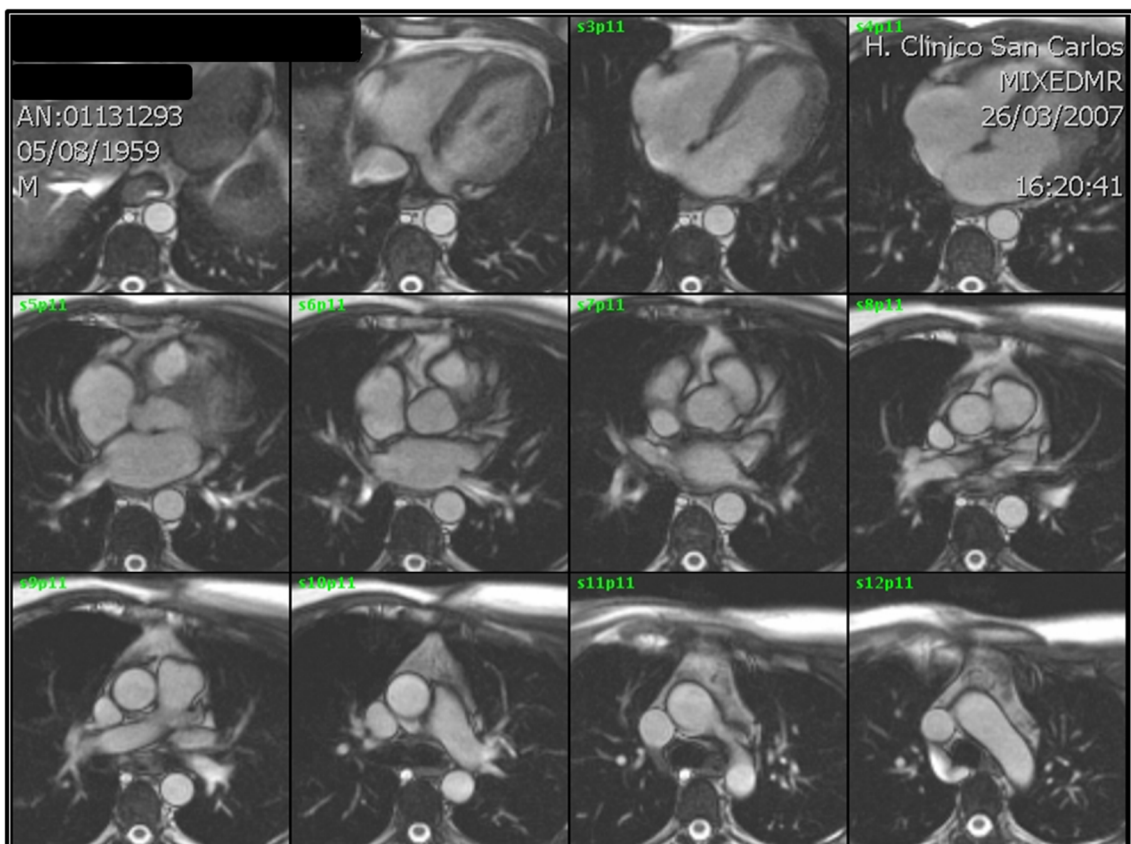


Figura 14 Secuencia cine-RM, plano axial. Selección de la serie de imágenes adquiridas en el momento de mayor repleción de la aurícula izquierda durante el ciclo cardiaco.

Hipótesis

La FA es un tipo de taquiarritmia auricular generada por la actividad eléctrica anómala que se origina en las vainas de miocardio que desde la aurícula izquierda (AI) se introducen por la porción proximal de las venas pulmonares. El procedimiento de ablación de venas pulmonares por radiofrecuencia tiene como objetivo el aislamiento eléctrico de éstas para eliminar la FA siendo la estenosis venosa una de sus potenciales complicaciones. La RM cardiaca permite, mediante secuencias específicas, estudiar las venas pulmonares y la AI. Partiendo de estos hechos, la hipótesis planteada en este trabajo es que la RM cardiaca:

1. Permite evaluar y comparar adecuadamente el tamaño, la morfología, las ramificaciones, la angulación de las venas pulmonares, así como el tamaño y la función de la AI antes y después del procedimiento de ablación. Hasta la fecha no tenemos conocimiento de que se hayan publicado trabajos realizados en población española en los que se estudien en conjunto todas estas variables. Podrían existir diferencias morfométricas en las venas pulmonares debidas a diferencias en la altura y masa corporal entre la población española y la centroeuropea o la norteamericana. Ello tendría implicaciones importantes en el procedimiento de ablación dada la tendencia actual a emplear catéteres adaptados al tamaño y forma de las venas pulmonares en la ablación de FA.

2. Posibilita la detección y la evaluación de los cambios morfométricos que pueden tener lugar tras la ablación en la AI y/o en las venas pulmonares. Poco se conoce acerca de las modificaciones que se producen en la AI y existe controversia en los datos publicados en relación con la presencia de estenosis de las venas pulmonares tras el procedimiento de ablación no estando bien estudiados en la literatura los grados menores de estenosis. Disponer de un estudio antes y después de la ablación de FA en cada paciente permitirá

comparar el tamaño de las venas antes y después del procedimiento. Su análisis en relación con otras variables, como las modificaciones atriales, podría proporcionar información útil sobre los posibles mecanismos que participan en la poco conocida fisiopatología de la estenosis post-ablación.

3. Proporciona datos anatómicos de las venas pulmonares y de la AI que pueden ser utilizados como predictores de estenosis venosa y/o del resultado de la ablación. Esta información sería útil en la práctica clínica, teniendo implicaciones tanto en la selección de pacientes para el tratamiento de FA mediante ablación por radiofrecuencia de venas pulmonares como en su seguimiento.

Objetivos

Objetivo general

Estudiar mediante RM cardiaca las venas pulmonares y la AI de pacientes con FA, antes y después de ser sometidos al procedimiento de ablación por radiofrecuencia. Comparar y analizar los posibles cambios tanto en las venas pulmonares como en la AI y correlacionarlos con las características clínicas de la población de estudio y con el resultado de la ablación.

Objetivos específicos

1. Describir en una muestra de población española las variantes anatómicas de las venas pulmonares, sus características morfométricas y su angulación así como el tamaño y la función de la AI. Estudiar la relación entre estos datos y las características clínicas de la población de estudio.
2. Conocer la frecuencia, el tipo y el grado de estenosis venosa post-ablación.
3. Investigar la existencia de predictores de estenosis de venas pulmonares post-ablación, tanto basados en las características clínicas de la población de estudio como en factores morfométricos de las venas.
4. Analizar las modificaciones tanto del volumen como de la contractilidad que tienen lugar en la AI tras la ablación y evaluar su relación con el resultado del procedimiento.
5. Estudiar si alguna de las variables previamente mencionadas puede actuar como factor predictor independiente de recurrencia de FA.

Material y métodos

1. Sujetos y periodo de estudio

El estudio incluyó a pacientes con FA paroxística y persistente refractaria a tratamiento médico a los que se les realizó angio-RM de las venas pulmonares antes y después de ser sometidos al procedimiento de ablación por radiofrecuencia en el Hospital Clínico San Carlos entre 2006 y 2008.

Las características clínicas basales de la población de estudio registradas para su análisis fueron la edad, el sexo, la hipertensión arterial (HTA), la existencia y tipo de cardiopatía estructural y el tipo de FA (paroxística o persistente).

2. Protocolo de RM

Los estudios se realizaron en un equipo de RM de 1 Tesla (Signa LX General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) utilizando una antena de superficie de cuatro elementos o en un equipo de RM de 1,5 Tesla (Signa Excite General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) utilizando una antena de superficie de ocho elementos.

En los estudios realizados en el equipo de 1 Tesla se incluyeron:

A-Secuencias espín-eco potenciadas en T1 con sincronización cardíaca y compensación respiratoria usando los siguientes parámetros: TR/TE: intervalo R-R/ 20 ms; tamaño de matriz, 512 x 192; tamaño de imagen, 280 mm; NEX (número de excitaciones), 2; espesor de corte: 5mm cada 1,5 mm.

B-Secuencias angio-RM 3D (TOF SPGR 3D) en el plano coronal, en apnea y con contraste intravenoso (Gadolinio, Gd-DTPA) usando los siguientes parámetros: TR/TE: 4/1,3 ms; ángulo de deflexión, 30 grados; anchura de banda, 62,5 mHz; matrix tamaño de matriz, 256 x 160; tamaño de imagen, 400 mm; NEX, 0,5; espesor de corte, 3 mm; número de cortes, 30-40. El contraste se administró mediante una bomba de inyección (dosis de 20 ml) con un flujo de 2 ml/segundo seguido de una inyección de 20-30 ml de suero salino con el mismo flujo. El retraso al cual había que administrar el contraste (Timing) se calculó mediante una secuencia rápida de eco de gradiente potenciada en T1 (TOF SPGR), adquiriéndose varias imágenes con un intervalo de tiempo de 3 segundos en el mismo nivel anatómico después de introducir una pequeña cantidad de gadolinio intravenoso (2 ml más 20-30 ml de suero salino con un flujo de 2 ml/segundo). La secuencia de Timing se realizó usando los siguientes parámetros: TR/TE: 31/1,2 ms; ángulo de deflexión, 60 grados; anchura de banda, 62,5 mHz; tamaño de matriz, 256 x 128; tamaño de imagen, 360 mm; NEX, 1; espesor de corte, 7 mm.

C-Secuencias rápidas cine-eco de gradiente FSPGR (FAST CARD) adquiridas en apnea y con sincronización cardíaca, en el plano axial abarcando AI y venas pulmonares proximales usando los siguientes parámetros: TR/TE: 8,4/4,5 o 7/3,3; ángulo de deflexión, 20 grados; anchura de banda, 31,25-62,50 mHz; tamaño de matriz, 256 x 128; tamaño de imagen, 400 mm; NEX, 1; espesor de corte, 10/0 mm.

En los estudios realizados en el equipo de 1,5 Tesla se realizaron:

A-Secuencias angio-RM 3D en el plano coronal (FAST TOF SPGR) en apnea y con contraste intravenoso (Gadolinio, Gd-DTPA) administrado mediante una bomba de inyección (dosis de 20 ml) con un flujo de 2 ml/sg seguido de una inyección de 20-30 ml de suero salino con el mismo flujo. El retraso de inicio de la secuencia 3D tras la inyección de contraste se calculó de modo automático mediante una región de interés colocada en la AI (tracker). Se usaron los siguientes parámetros: TR/TE: 4/1,5 ms o 3,1/1,2 ms; ángulo de deflexión, 30 grados; anchura de banda, 62,5-125 mHz; tamaño de matriz, 320 x 224; tamaño de imagen, 400 mm; NEX, 0,5; espesor de corte, 3 mm; número de cortes, 36-40.

B-Secuencias rápidas cine-precisión libre en estado estacionario (FIESTA) adquiridas en el plano axial en apnea y con sincronización cardíaca incluyendo AI y venas pulmonares

proximales, usando los siguientes parámetros: TR/TE: 3,1/1,4 ms; ángulo de deflexión, 45 grados; anchura de banda, 125 MHz; tamaño de matriz, 192 x 224; tamaño de imagen, 380 mm; NEX, 1; espesor de corte, 10 mm/0.

3. Post-procesado de la imagen y realización de los análisis morfofuncionales

3.1. Estudio morfométrico de las venas pulmonares

Se realizaron reconstrucciones multiplanares 2D (MPVR [Multi-Projection Volume Reconstruction] y MPVR con MIP [Maximum Intensity Projection]) en una estación de trabajo Advantage Workstation 4.2 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) para valorar en cada paciente el tamaño y elipticidad de los *ostia* de las venas pulmonares en los estudios de RM previo y posterior a la ablación, así como la angulación de las venas y la distancia a su primera ramificación en el estudio de RM pre-ablación.

3.1.1. Tamaño de los *ostia*

Los diámetros superoinferiores (SI) de las venas pulmonares fueron medidos en un plano coronal oblicuo obtenido a partir del eje largo de la vena correspondiente en el plano axial. La medida del *ostium* se estableció a nivel de la unión de la vena pulmonar con la AI. Este punto de unión fue definido como el punto de inflexión entre la pared de la vena pulmonar y la pared de la AI. Los diámetros anteroposteriores (AP) fueron medidos en un plano axial oblicuo obtenido a partir del eje longitudinal de la vena correspondiente en el plano coronal (figuras 15-22).

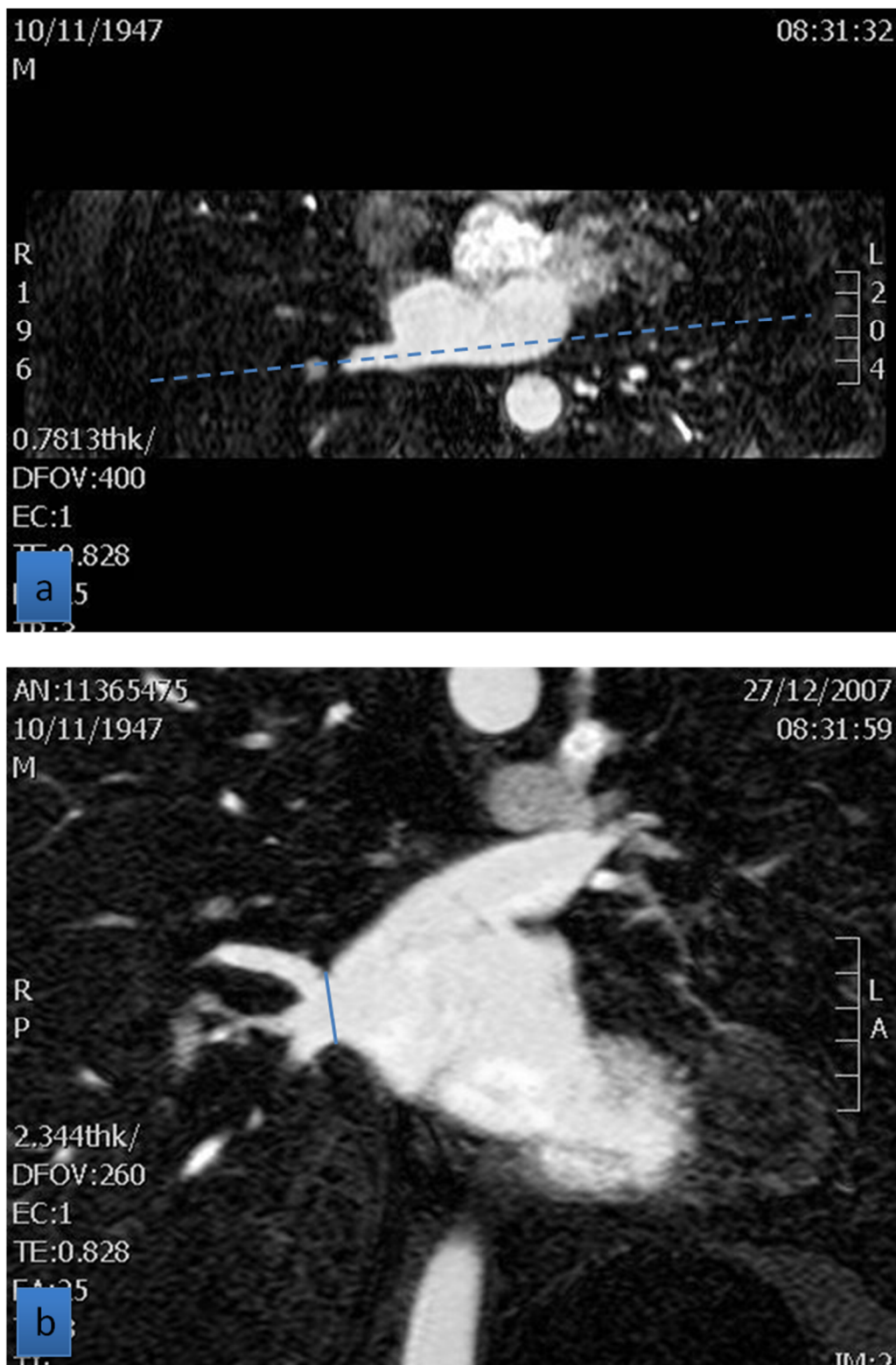


Figura 15. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la vena pulmonar inferior derecha (VID) en el plano axial. (b) Medición del diámetro SI de la VID en la reconstrucción MIP realizada en el plano coronal oblicuo obtenido a partir del anterior



Figura 16. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la vena pulmonar superior derecha (VSD) en el plano axial. (b) Medición del diámetro SI de la VSD en la reconstrucción MIP realizada en el plano coronal oblicuo obtenido a partir del anterior.

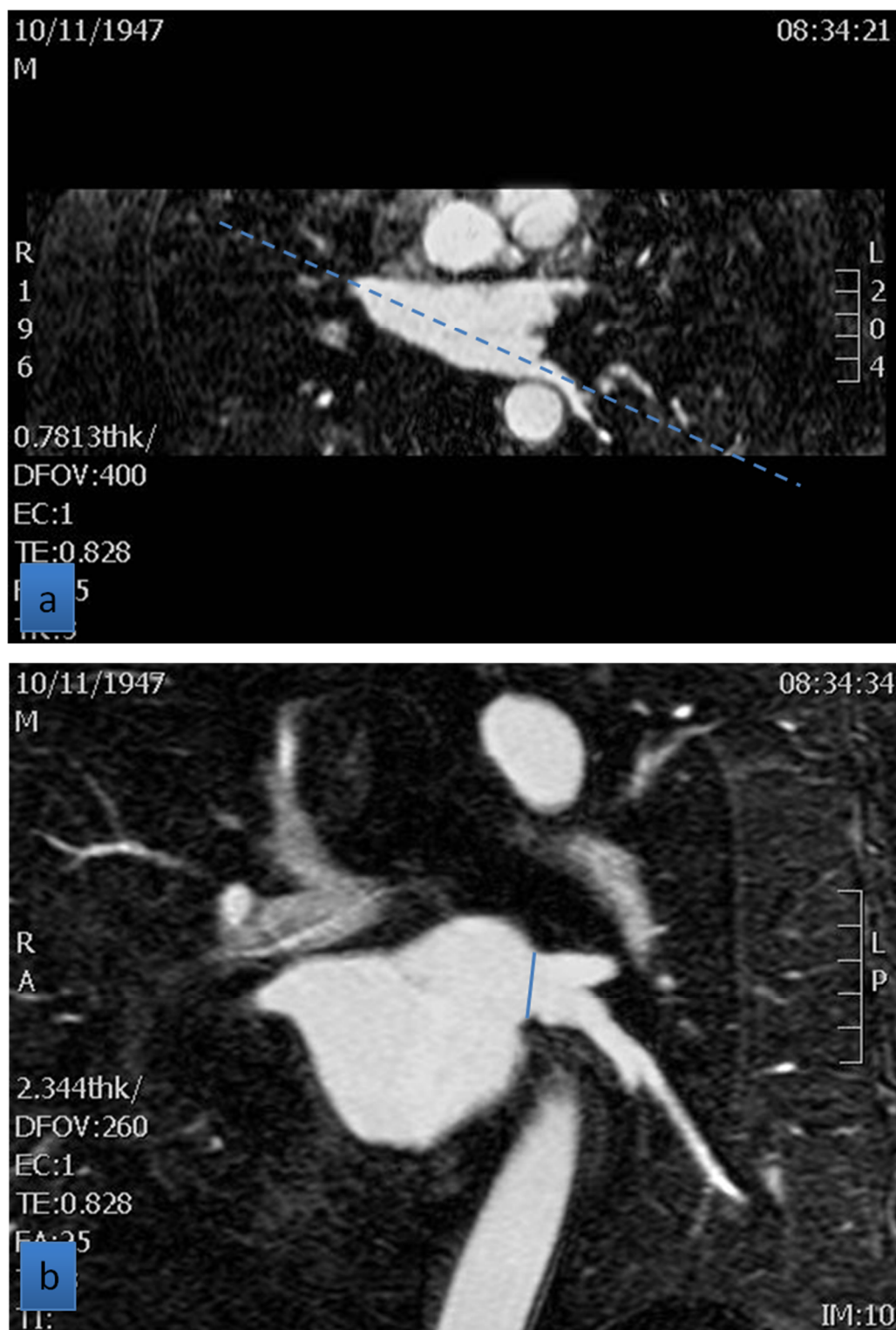


Figura 17. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la vena pulmonar inferior izquierda (VII) en el plano axial. (b) Medición del diámetro SI de la VII en la reconstrucción MIP realizada en el plano coronal oblicuo obtenido a partir del anterior.

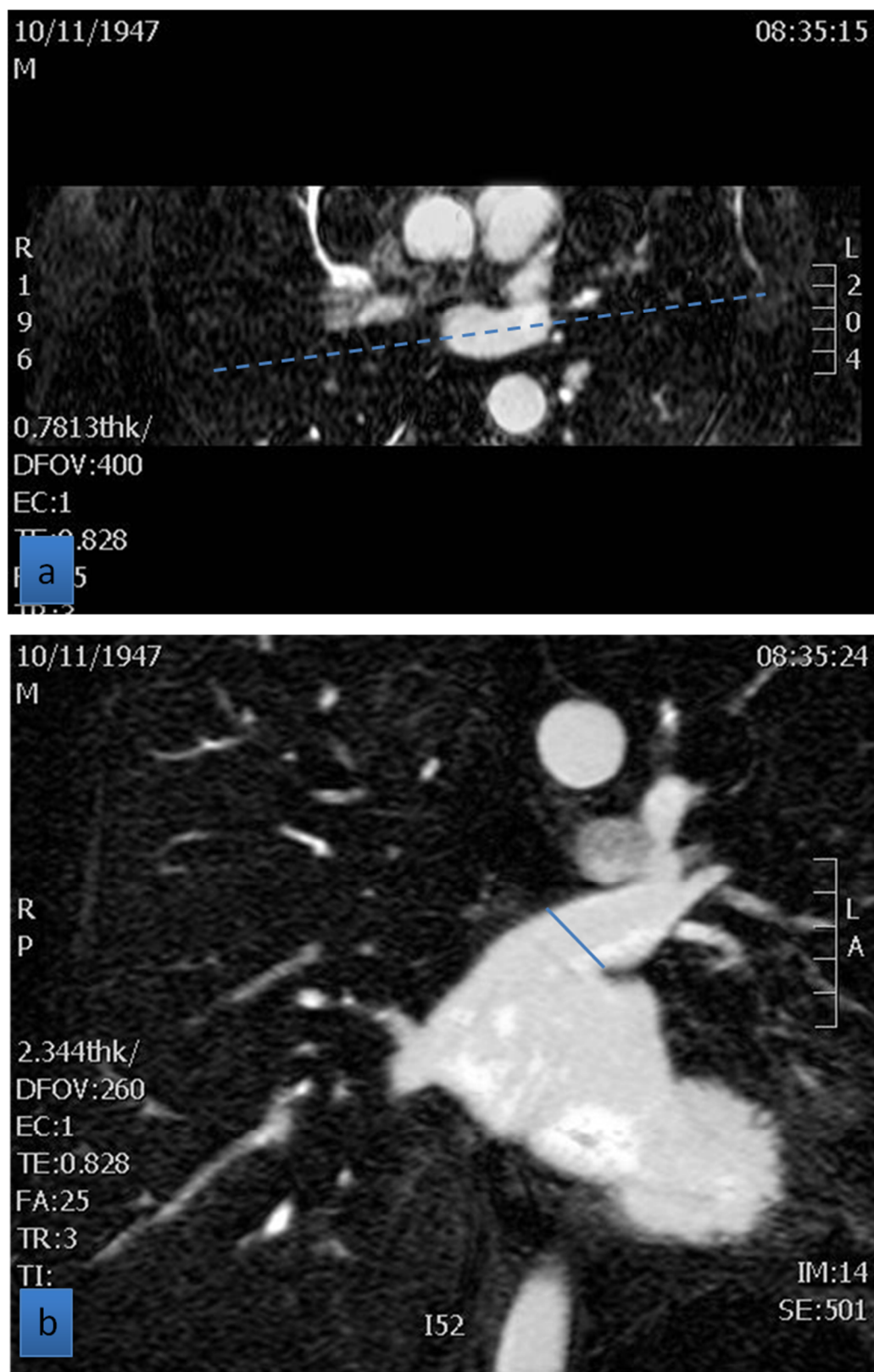


Figura 18. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la vena pulmonar superior izquierda (VSI) en el plano axial. (b) Medición del diámetro SI de la VSI en la reconstrucción MIP realizada en el plano coronal oblicuo obtenido a partir del anterior.

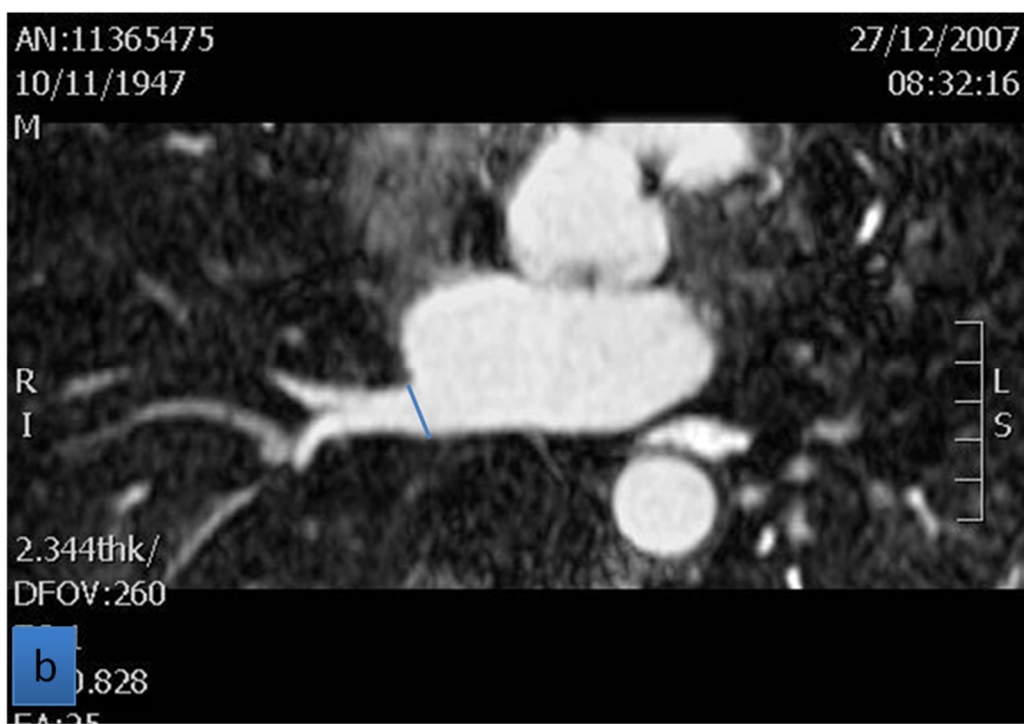
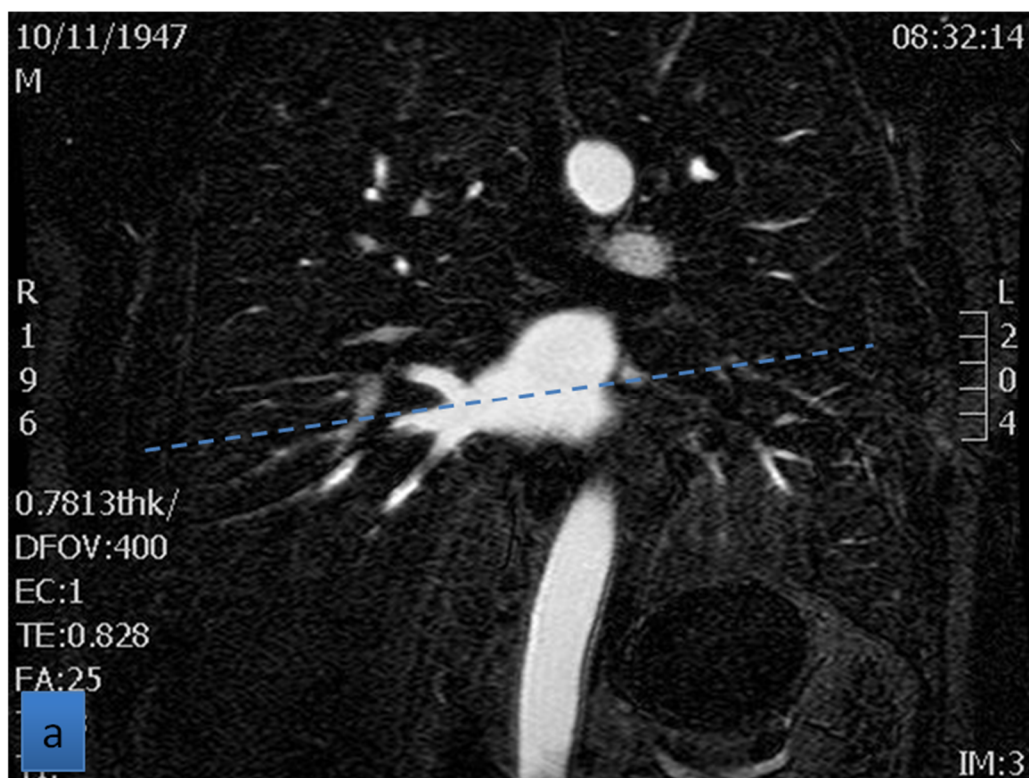


Figura 19. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la VID en el plano coronal. (b) Medición del diámetro AP de la VID en la reconstrucción MIP realizada en el plano axial oblicuo obtenido a partir del anterior.



Figura 20. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la VSD en el plano coronal. (b) Medición del diámetro AP de la VSD en la reconstrucción MIP realizada en el plano axial oblicuo obtenido a partir del anterior.

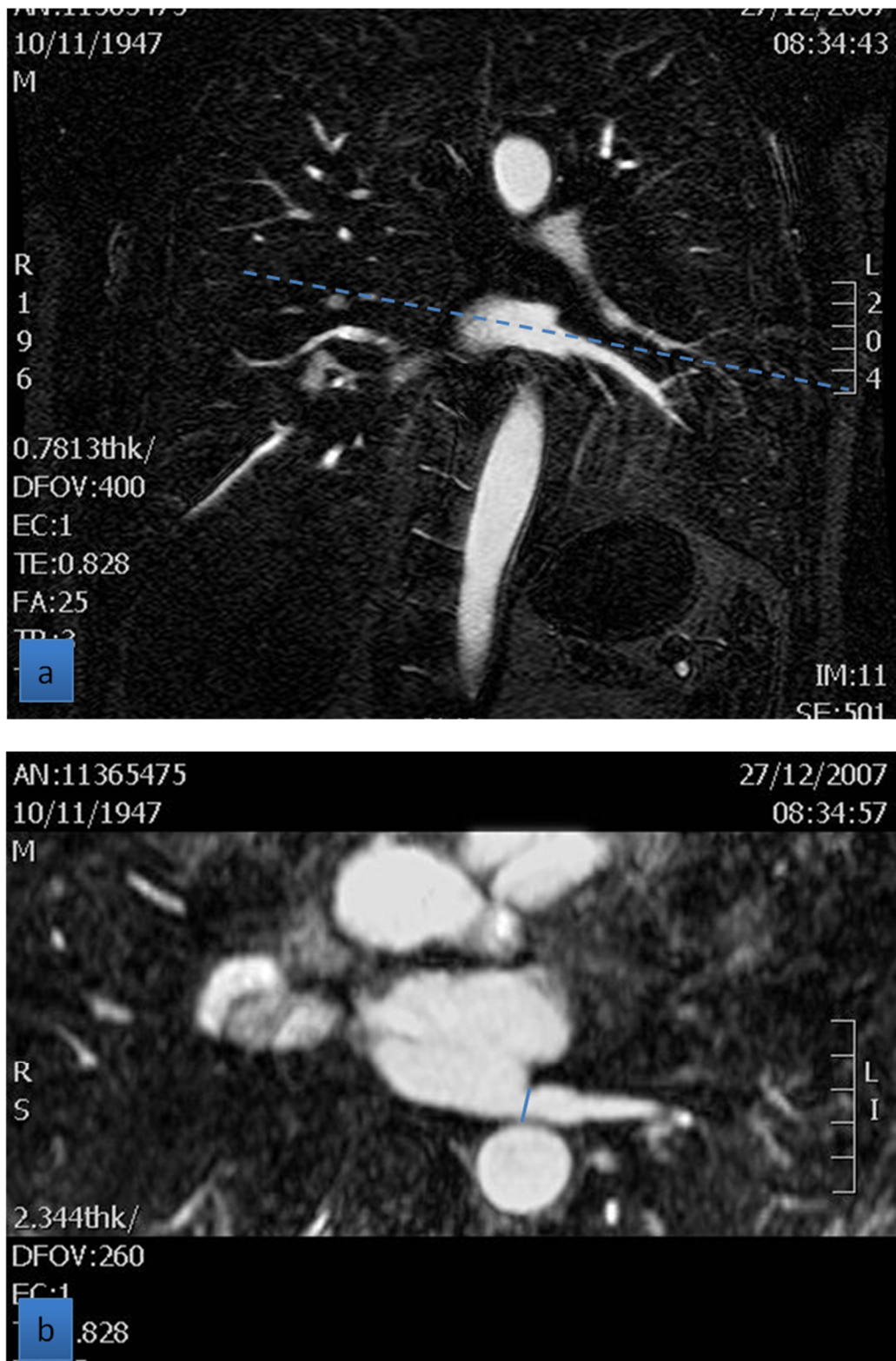


Figura 21. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la VII en el plano coronal. (b) Medición del diámetro AP de la VII en la reconstrucción MIP realizada en el plano axial oblicuo obtenido a partir del anterior.

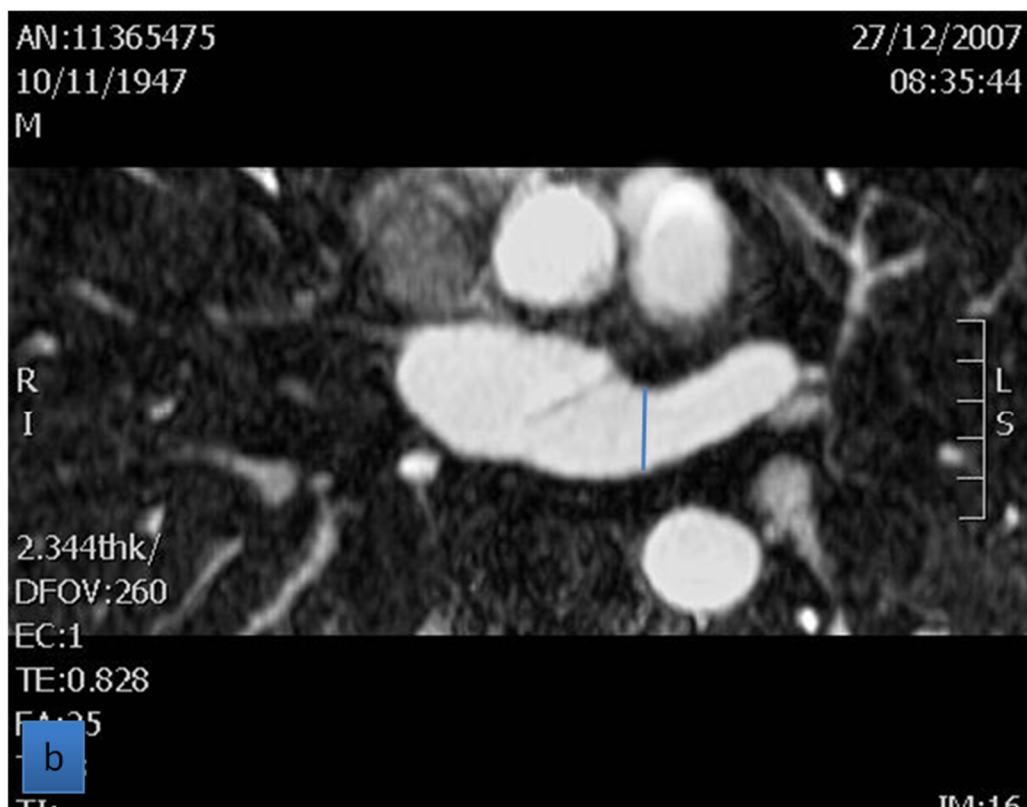
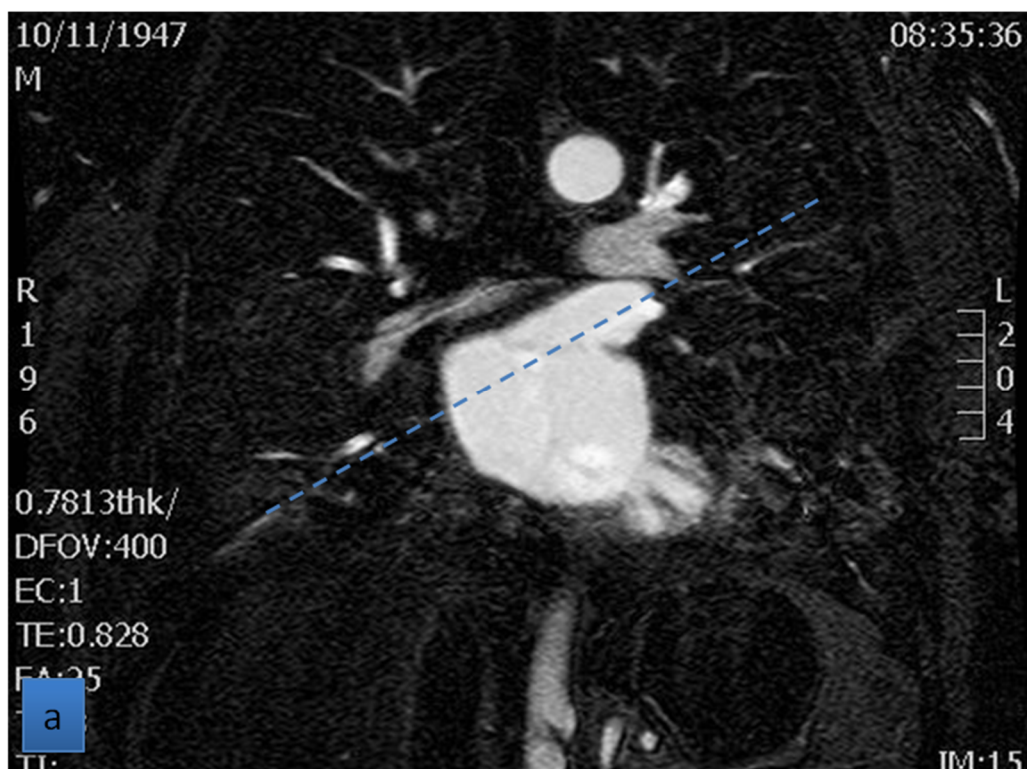


Figura 22. Secuencia angio-RM 3D. (a) Representación del eje longitudinal de la VSI en el plano coronal. (b) Medición del diámetro AP de la VSI en la reconstrucción MIP realizada en el plano axial oblicuo obtenido a partir del anterior.

El área del *ostium* de cada vena pulmonar se estimó mediante la fórmula: $\pi r_1 r_2$ en la que r_1 = diámetro SI/2 y r_2 = diámetro AP/2.

Se investigó la existencia de predictores clínicos del tamaño de las venas pulmonares basados en las características clínicas basales de la población de estudio (ver apartado 6 “Análisis estadístico”)

3.1.3. Elipticidad de los *ostia*

La elipticidad de los *ostia* se calculó mediante la fórmula: [(diámetro mayor - diámetro menor) / diámetro mayor], tomando valores entre 0 (circunferencia) y 1 (recta).

3.1.4. Angulación

Se midió la angulación del eje largo de cada una de las venas respecto al plano de la válvula mitral. Se obtuvo también el ángulo entre el plano de la válvula mitral y los planos transversal y coronal del cuerpo. La angulación de cada una de las venas respecto a estos planos se calculó sumando los dos ángulos previamente descritos para cada una de las venas.

Las mediciones se realizaron en el plano axial y coronal. Sobre una línea paralela al plano de la válvula mitral, se tomó como origen (0°) el extremo derecho y posterior de dicho eje en el plano axial y craneal e izquierdo en el plano coronal. Se consideraron angulaciones positivas las de las venas que se proyectaron de 0° a 180° en contra de las agujas del reloj y negativas las de las venas que lo hicieron de 0° a -180° a favor de las agujas del reloj (figuras 23-26).

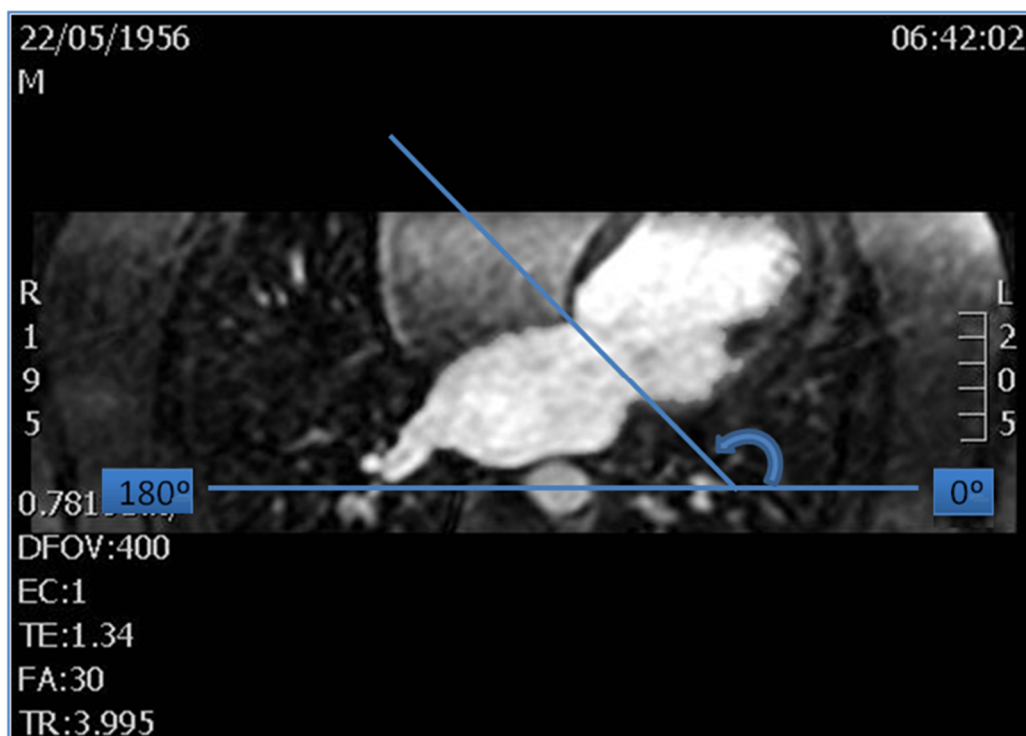


Figura 23. Secuencia angio-RM 3D en el plano axial a nivel del plano de la válvula mitral. Medición de su angulación respecto al plano coronal del cuerpo.

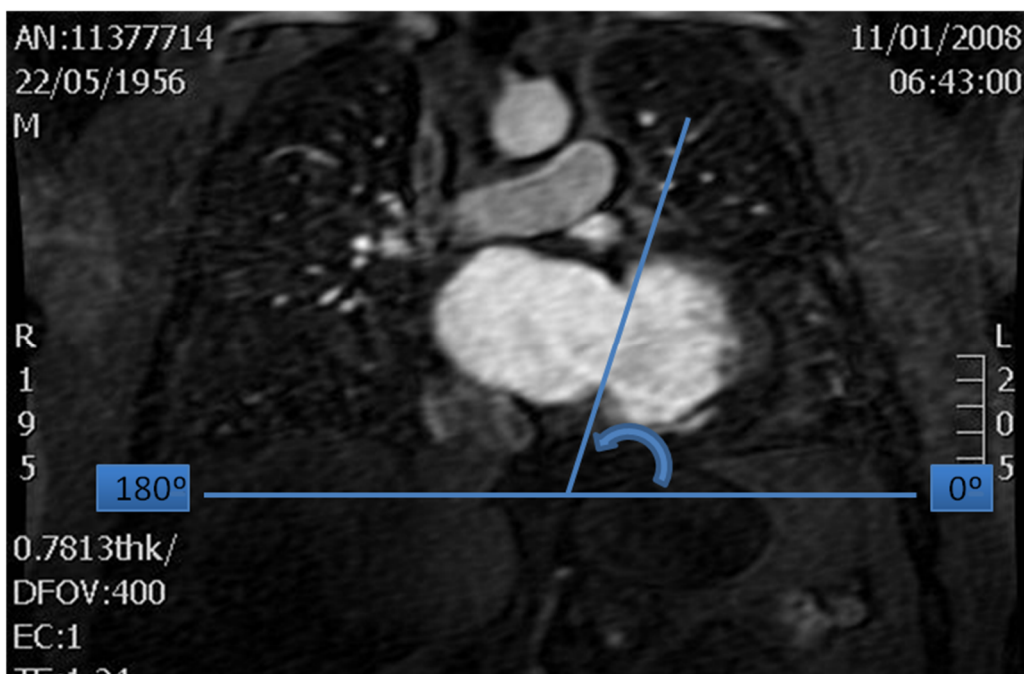


Figura 24. Secuencia angio-RM 3D en el plano coronal a nivel de la válvula mitral. Medición de su angulación respecto al plano transversal del cuerpo.

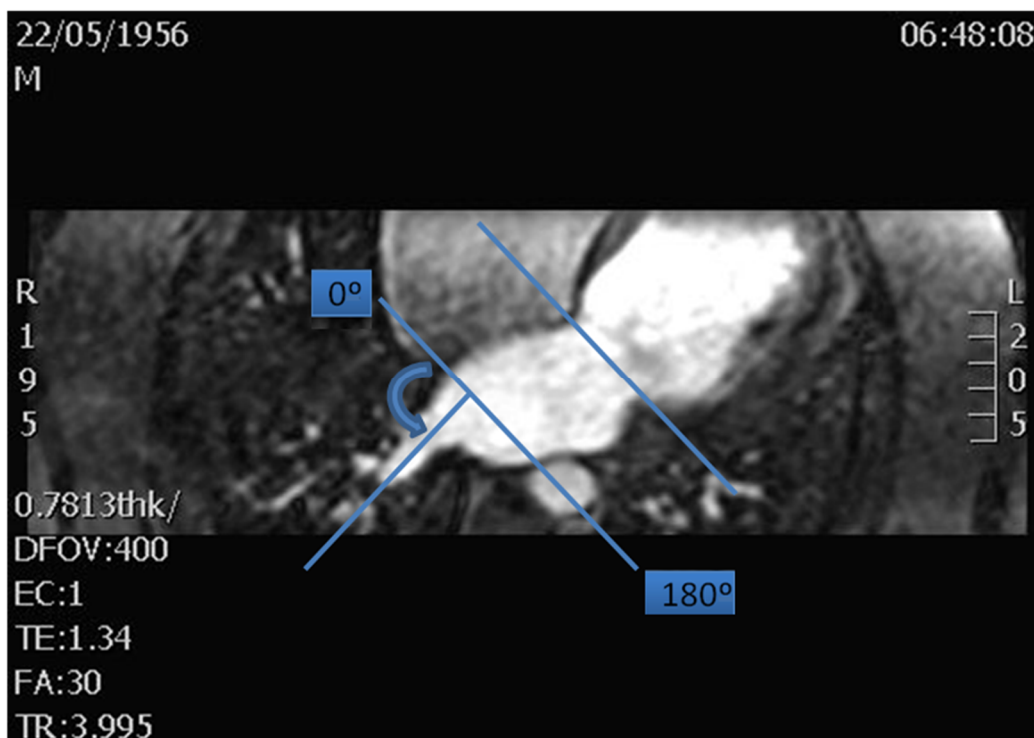


Figura 25. Secuencia angio-RM 3D en el plano axial a nivel del plano de la válvula mitral. Medición de la angulación de la VID (vena inferior derecha) respecto al plano de la válvula mitral.

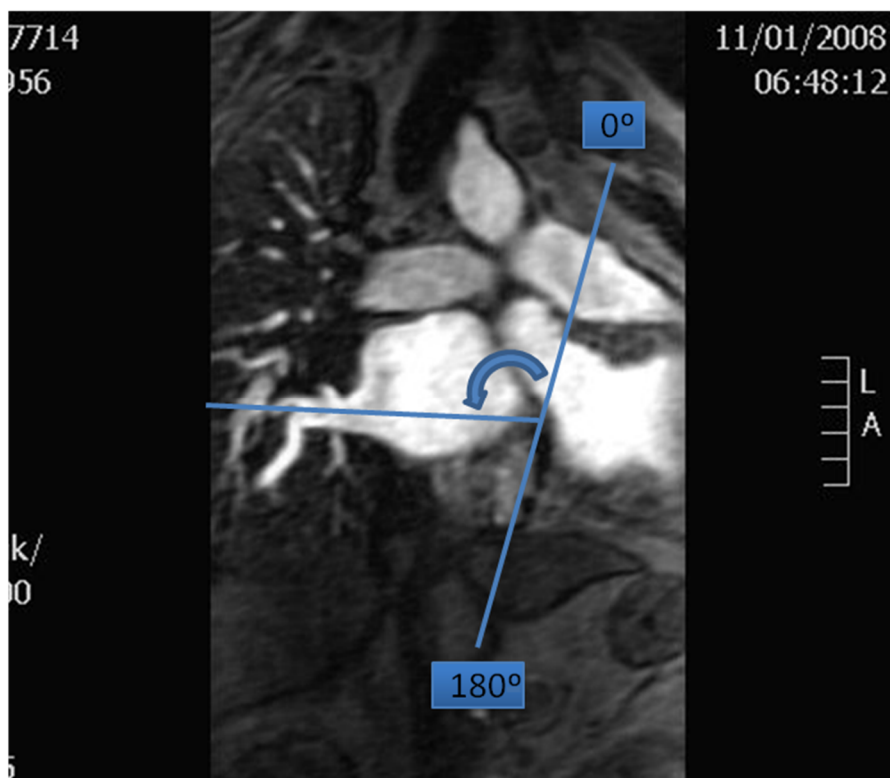


Figura 26. Secuencia angio-RM 3D en el plano coronal. Medición de la angulación de la VID respecto al plano de la válvula mitral.

3.1.5. Distancia del *ostium* a la primera ramificación venosa

Mediante reconstrucciones multiplanares se midió la distancia del *ostium* a la primera ramificación de cada vena (figura 27).

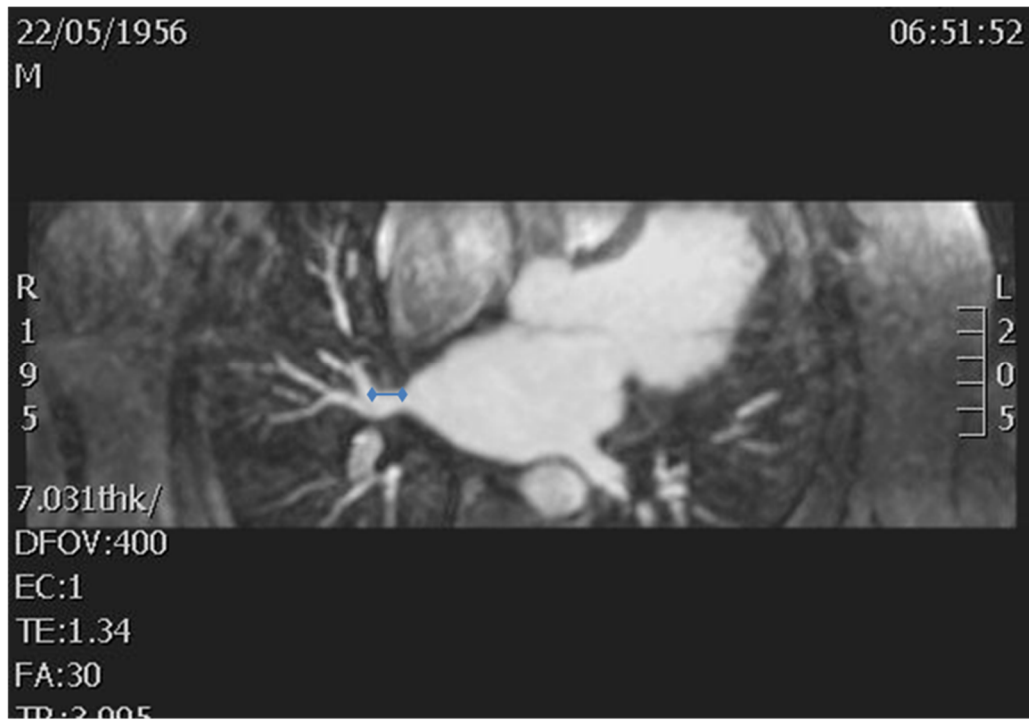


Figura 27. Secuencia angio-RM 3D en el plano axial oblicuo a nivel de una vena independiente para el lóbulo medio derecho. Medición de la distancia del *ostium* de la vena a su primera ramificación.

3.1.6. Cambios morfológicos post-ablación

Las mediciones de los diámetros, área y elipticidad de las venas pulmonares se analizaron nuevamente en los estudios post-ablación para evaluar los cambios morfométricos de las venas tras el procedimiento. Las mediciones en los estudios de RM post-ablación se realizaron de forma aleatoria y ciega por el mismo observador.

Para realizar la comparación del tamaño de las venas antes y después de la ablación se utilizaron los siguientes parámetros: la diferencia que presentaron los diámetros SI y AP entre los estudios de RM pre y post-ablación y su porcentaje de reducción (mediante la fórmula: $[\text{diámetro pre-ablación} - \text{diámetro post-ablación}] / \text{diámetro pre-ablación}$) y el

porcentaje de reducción del área pre y post-ablación (mediante la fórmula: $[\text{área pre-ablación} - \text{área post-ablación}] / \text{área pre-ablación}$).

Para valorar la existencia de estenosis post-ablación se consideró como umbral el valor dado por la variabilidad intraobservador en la medición de los diámetros. Para ello se realizó una remediación de los diámetros de todas las venas y, tras valorar el grado de concordancia mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (ICC), se obtuvo el valor de variabilidad intraobservador calculando el intervalo que abarcaba el 95 % central de las diferencias entre las dos medidas. La remediación se realizó de forma aleatoria y ciega por el mismo observador en fechas distintas a aquellas en las que se realizaron las primeras mediciones. Para valorar el grado de concordancia obtenido mediante el ICC se emplearon las categorías de consenso de Fleiss: Baja si $ICC < 0,40$; Regular/buena si ICC está entre 0,41 y 0,75; Muy buena si $ICC > 0,75$).

Se consideró la existencia de estenosis si alguno de los dos diámetros (SI o AP) del *ostium* de la vena pulmonar presentaba en el estudio post-ablación una reducción igual o mayor que el valor dado por la variabilidad intraobservador en la estimación de los ejes. Las estenosis se clasificaron en concéntricas y excéntricas. Se consideró concéntrica aquella estenosis en la que los dos diámetros, SI y AP, se habían reducido en el estudio post-ablación en al menos la medida dada por la variabilidad intraobservador en la estimación de los ejes. Por el contrario, se denominó excéntrica a la estenosis en la que sólo en uno de los dos diámetros se produjo una disminución de al menos dicho valor.

La estenosis se clasificó también en función del porcentaje de reducción del área del ostium en leve, si éste fue inferior al 50 %, moderada si fue del 50 al 70 % y severa si fue mayor del 70 %.

Se evaluó la existencia de posibles factores predictores de estenosis post-ablación de las venas pulmonares, incluyendo tanto variables clínicas como morfométricas (ver apartado 6 "Análisis estadístico").

3.2. Aurícula izquierda (AI)

3.2.1. Diámetros auriculares

En la misma estación de trabajo en la que se realizaron las mediciones de las venas pulmonares se midieron los diámetros auriculares.

Los diámetros transverso (T) y anteroposterior (AP) de la AI se obtuvieron en un plano axial oblicuo. El diámetro T se definió como la longitud entre el punto medio del origen de las venas pulmonares derechas e izquierdas. El diámetro AP se midió según un eje perpendicular al anterior que pasa por el punto medio del diámetro T (figura 28). El diámetro longitudinal de la AI (L) se obtuvo en un plano sagital que pasa por el punto medio del diámetro T (figura 29).

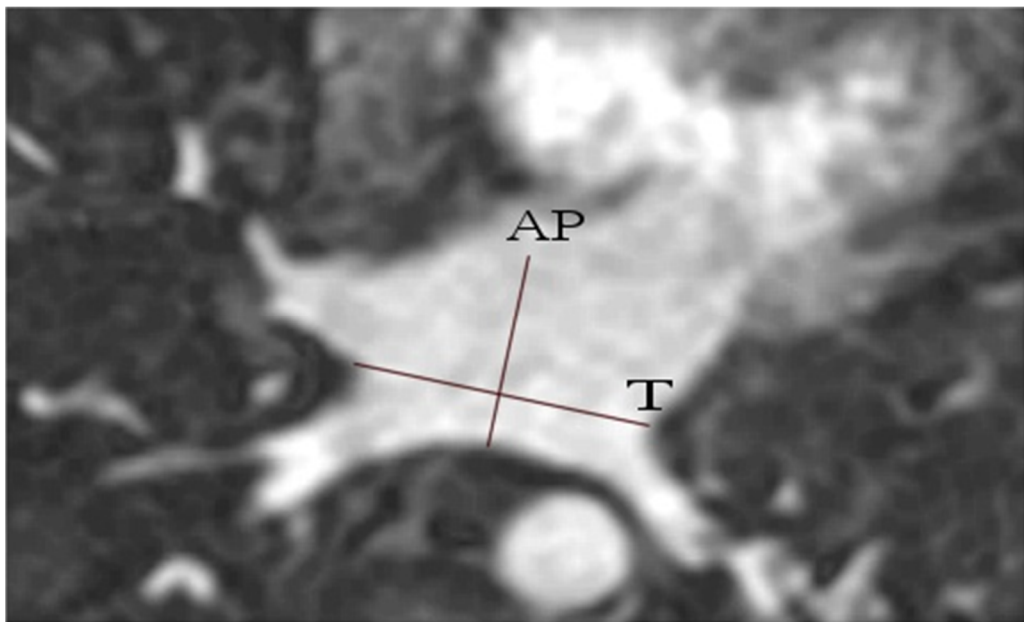


Figura 28. Secuencia angio-RM 3D en el plano axial oblicuo. Representación de los ejes anteroposterior (AP) y transverso (T) de la AI.



Figura 29. Secuencia angio-RM 3D en el plano sagital oblicuo obtenido a partir del axial oblicuo de la figura 28. Representación del eje longitudinal (L) de la AI.

3.2.2. Volumen auricular

El volumen de la AI se estimó, asumiendo una morfología elipsoide, mediante la fórmula: $(4/3) \pi r_1 r_2 r_3$ en la que r_1 = diámetro AP/2, r_2 = diámetro T/2 y r_3 = diámetro L/2.

Por otra parte, mediante el software GE ReportCARD 2.0 (General Electric Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) se realizó la medición semiautomática de los volúmenes auriculares y se calculó la función auricular en los pacientes en 65 pacientes. El cálculo del volumen mediante este software se basa en el método de Simpson, utilizado habitualmente para la obtención de volúmenes ventriculares en los estudios de imagen, tanto en ecocardiografía como en TC y RM. El método consiste en la estimación del volumen de una estructura a partir de la sumación del volumen de cada corte axial de una serie de imágenes axiales. La figura 30 muestra un esquema del cálculo del volumen por el método Simpson de forma que, para cada corte axial, el volumen (Vol) se obtendría multiplicando el área (A) por la distancia (d) entre cada uno de los cortes axiales, asumiendo que la distancia entre los cortes es la misma para todo el volumen.

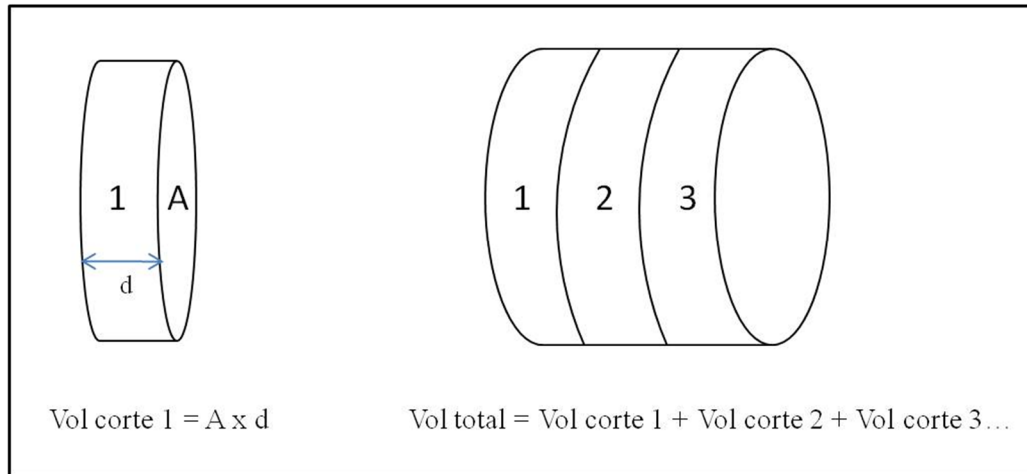


Figura 30. Representación de la obtención de un volumen basada en la sumación del volumen de cada uno de los cortes axiales que lo componen (método de Simpson).

Mediante el software mencionado y utilizando los cortes axiales de la AI obtenidos en las secuencias cine-eco de gradiente del equipo de 1 Tesla o, en su caso, en las secuencias cine-FIESTA del equipo de 1,5 Tesla, se procedió al trazado manual del endocardio auricular en cada corte axial sucesivo durante la diástole y la sístole auricular. De forma automática se obtuvo el volumen telediastólico y telesistólico así como el volumen de eyección y la fracción de eyección auricular (figuras 31 y 32).

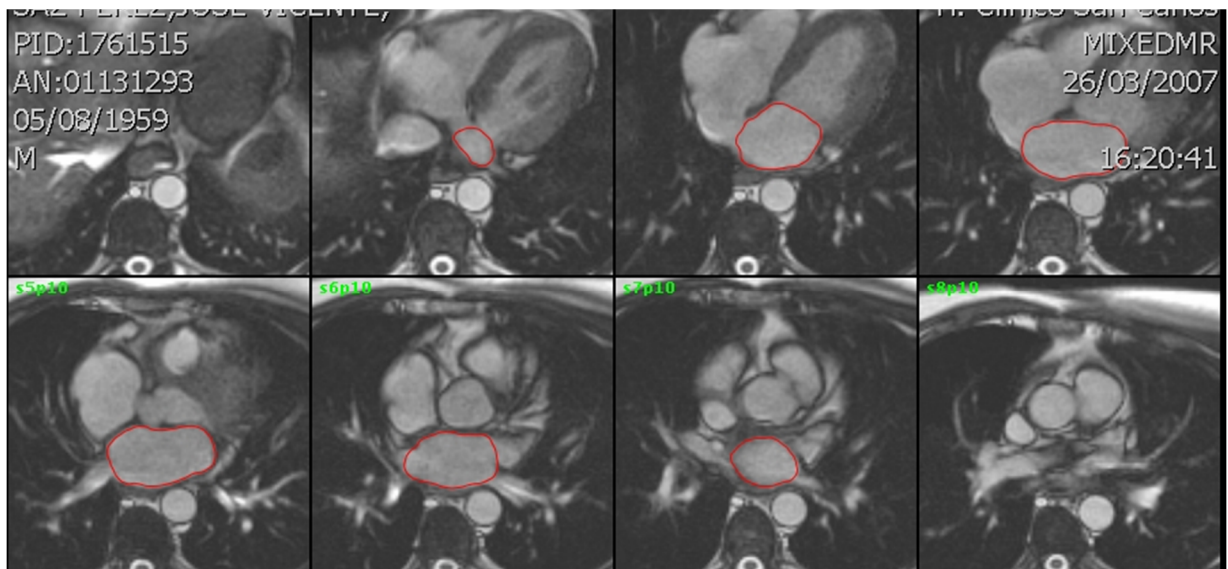


Figura.31. Secuencia de cine-RM. Trazado manual del contorno auricular para la obtención de su volumen telediastólico en el plano axial mediante el software ReportCARD.

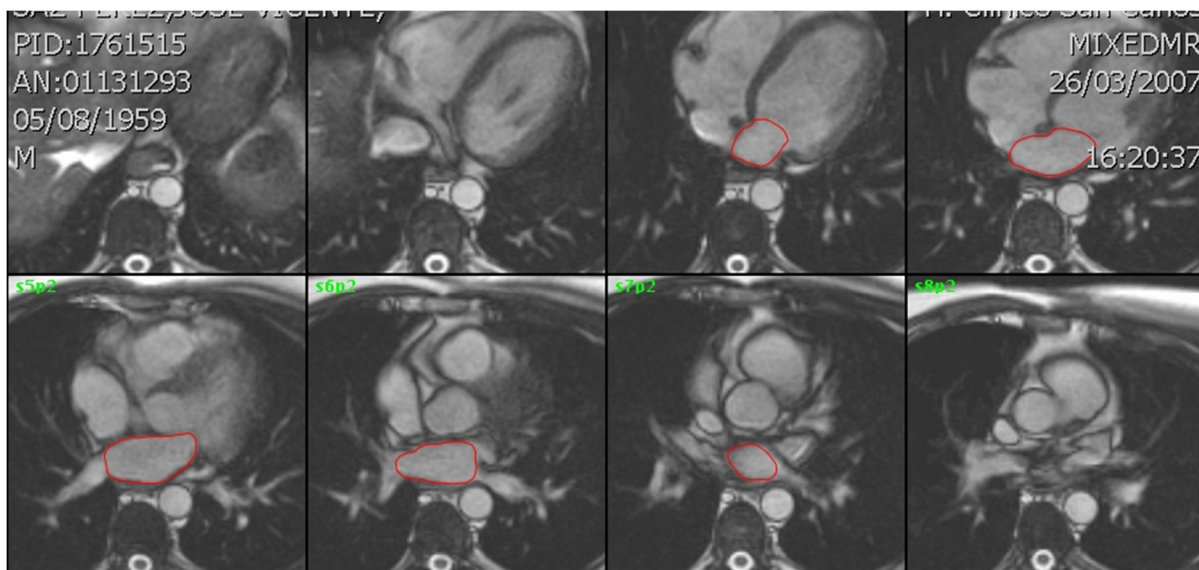


Figura 32. Secuencia de cine-RM. Trazado manual del contorno auricular para la obtención de su volumen telesistólico en el plano axial mediante el software ReportCARD.

3.2.3. Evaluación del volumen y de la FE auriculares post-ablación.

Las mediciones de los volúmenes auriculares, tanto las realizadas de forma manual como las hechas de manera semiautomática así como el cálculo de la FE se realizaron nuevamente en cada paciente después de la ablación con el fin de evaluar cambios tras el procedimiento. Las mediciones se realizaron de forma aleatoria y ciega por el mismo observador.

3.2.4. Relación entre las modificaciones atriales y el resultado de la ablación.

Se evaluó la asociación entre la recurrencia de FA tanto con los volúmenes y la FE auriculares como con los cambios volumétricos y de la FE auriculares entre los estudios pre y post-ablación. Mediante análisis multivariado ajustando por variables clínicas se investigó el efecto predictor de los volúmenes auriculares sobre el resultado de la ablación (ver apartado 6 "Análisis estadístico").

4. Procedimiento de ablación por radiofrecuencia

Previamente a la realización del procedimiento se realizó ecocardiografía transesofágica para descartar trombo en la AI. El estudio de angio-RM pre-ablación se transfirió al sistema

de mapeo electroanatómico CARTOmerge® (Biosense Webster Inc., Diamond Bar, CA, USA) y se obtuvo una reconstrucción 3D de la AI y de la porción proximal de las venas pulmonares.

Todos los procedimientos fueron realizados en pacientes en ayunas bajo sedación consciente y analgesia con propofol y remifentanilo. Se colocaron tres introductores (6-, 8- y 11-French) en la vena femoral derecha. Un catéter de 24 polos, 6-French, (Orbiter Large Curve; Bard Electrophysiology, Lowell, Massachusetts, USA) fue parcialmente introducido en el seno coronario para registrar señales tanto en la aurícula derecha como en la izquierda y para estimular en distintas localizaciones cuando fuera necesario. Se realizó punción trans-septal por la parte posterior de la *fossa ovalis* con una vaina 8-French (Preface; Biosense Webster, Diamond Bar, California, USA) montada sobre una aguja Brockenbrough. Se empleó un catéter de ecocardiografía intracardiaca 10-French (Acuson AcuNav Diagnostic Ultrasound Catheter; Siemens Medical Solutions, Malvern, Philadelphia, USA) para guiar la punción trans-septal. Una vez que ésta se realizó se inició anticoagulación sistémica con heparina intravenosa con la finalidad de que el ACT (activated clotting time) estuviera por encima de 250 segundos.

Se realizaron angiogramas selectivos de las venas pulmonares durante la inyección manual de 10 ml de contraste (Visipaque; Amersham Health, Cork, Ireland) a través de un catéter pig-tail 6- French (Supertorque Plus; Cordis, Miami, Florida, USA). El catéter de ecocardiografía intracardiaca fue entonces reemplazado por el catéter de ablación (Navistar®, Navistar Thermocool®, Navistar RMT4® (Biosense Webster, Siemens Medical Solutions, Malvern, Philadelphia, USA), Chilli II® (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA), o Celsius® (Biosense Webster, Siemens Medical Solutions, Malvern, Philadelphia, USA) el cual fue introducido en la AI a través de la punción trans-septal. Un catéter decapolar circular de 15 mm de diámetro (Lasso; Biosense Webster, Diamond Bar, California, USA) se introdujo también en la AI a través de la vaina trans-septal. En este punto los pacientes en FA fueron cardiovertidos. También se cardiovertieron los posibles episodios sostenidos de FA que aparecieron después durante la ablación. El catéter Lasso fue posicionado dentro de cada una de las venas pulmonares para evaluar la conducción venosa antes, durante y después de la ablación. Cuando los potenciales de las venas pulmonares y de la AI se fusionaban durante el ritmo sinusal, los potenciales de las venas pulmonares fueron

desenmascarados mediante estimulación en la AI. Mediante el sistema CARTO XP® (Biosense Webster, Tirat-Ha-Carmel, Israel) se creó un mapa electroanatómico de la AI y de la porción proximal de las venas pulmonares que se integró con la reconstrucción tridimensional del estudio de RM (figura 33).

En cada fragmento de vena pulmonar reconstruida se adquirieron cuatro marcas que representaban los bordes superior, inferior, anterior y posterior del *ostium*. El uso del CARTO® integrado con la información de la RM facilitó la ablación al proporcionar en todo momento una localización anatómica tridimensional del catéter de ablación en relación a los fragmentos reconstruidos de las venas pulmonares.

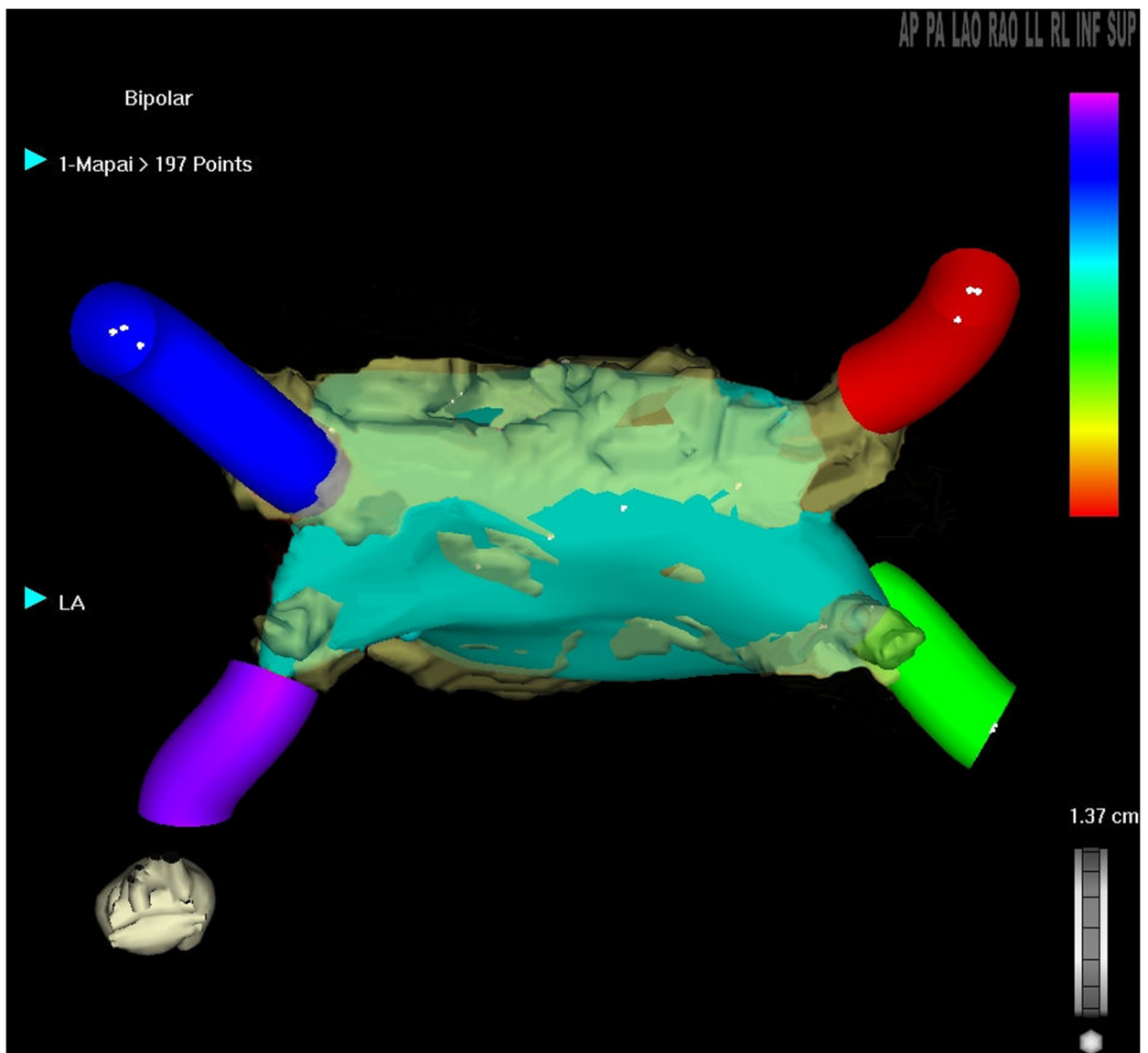


Figura 33. Mapa electroanatómico de la AI y porción proximal de las venas pulmonares integrado con las imágenes de RM. Vista superior.

El aislamiento de las venas pulmonares se realizó mediante la aplicación de radiofrecuencia en las localizaciones ostiales con los potenciales más precoces de las mismas. La aplicación de radiofrecuencia se realizó mediante arrastre de la punta del catéter o mediante aplicaciones consecutivas punto a punto, a criterio del operador, dependiendo de la maniobrabilidad y de la estabilidad del catéter en cada una de las localizaciones. Las marcas de ablación fueron adquiridas regularmente cada 15-20 segundos de aplicación de radiofrecuencia en el sistema CARTO XP sincronizado con el sistema de Monitorización Electrofisiológica GE Cardiolab IT (GE Medical Systems Information Technologies, Friburg, Germany).

La ablación se daba por finalizada al conseguir bloqueo bidireccional de la conducción en cada vena pulmonar. El bloqueo de entrada se conseguía cuando los potenciales de la vena pulmonar desaparecían alrededor de todo el perímetro de la misma. Entonces, se realizaba una estimulación de alta salida (10 mA, anchura de pulso de 2 ms) con cada dipolo del catéter Lasso posicionado en la parte proximal de la vena pulmonar para comprobar la existencia de bloqueo de salida. La ausencia de captura de la AI durante la estimulación era indicativa de bloqueo de salida. En la mayoría de los casos la reducción progresiva del voltaje (salida) de estimulación nos permitió desenmascarar la captura local de la vena pulmonar. El bloqueo bidireccional también podía determinarse por la presencia de disociación venoatrial durante la activación ectópica espontánea de la vena pulmonar.

El aislamiento de la vena cava superior y la ablación en el istmo cavotricuspidé y la realización de líneas de ablación en la AI fueron realizadas según el criterio del operador.

5. Evaluación de los resultados de la ablación

Se definió como “recurrencia eléctrica” de la FA el registro en ECG/Holter de al menos un episodio de FA de duración igual o superior a 30 segundos, a partir de los tres meses siguientes al procedimiento.

Se definió como “recurrencia clínica” de la FA la presencia de síntomas que el paciente o el médico consideraron en relación con FA (palpitaciones, disnea, dolor torácico y/o astenia) a partir de los tres meses siguientes al procedimiento.

Durante el seguimiento tras la realización de la ablación, cada paciente definió su estado en relación con los síntomas de FA en una de las siguientes cinco categorías: 1. Claramente mejor; 2. Algo mejor; 3. Igual; 4. Algo peor; 5: Claramente peor.

Se consideró “ablación exitosa o eliminación de la FA” en aquellos pacientes que durante el seguimiento no presentaron clínica sugerente de FA ni FA documentada mediante ECG o Holter a partir de los tres primeros meses tras el procedimiento.

En la base de datos se incluyeron como variables a analizar la prescripción de fármacos antiarrítmicos y si éstos incluían alguno de la categoría Ic y/o sotalol y/o amiodarona y la prescripción de anticoagulación oral. Se evaluó el porcentaje de pacientes que tras el procedimiento de ablación podían prescindir total o parcialmente de alguno de estos fármacos.

6. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como número y porcentaje de observaciones. Dado que la mayoría de las variables numéricas continuas no se ajustaron a una distribución normal según la prueba de Saphiro-Wilk, éstas se expresan como mediana, percentiles 25° y 75° (P_{25} - P_{75}) y rango.

Para comparar las variables categóricas se usó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que en comparaciones entre dos grupos los valores esperados fueran inferiores a 5. Las variables numéricas continuas, al no ajustarse a una distribución normal, se analizaron con pruebas no paramétricas.

Para evaluar el posible valor predictivo de las características clínicas basales de la población sobre el tamaño de las venas pulmonares, se realizó un análisis de regresión lineal multivariado por pasos en el que se incluyeron las variables: edad, sexo, HTA, cardiopatía estructural, tipo de FA, área del *ostium* de las venas pre-ablación y volúmenes auriculares pre-ablación.

Se hizo una regresión logística multivariada por pasos con la finalidad de encontrar el conjunto de variables que mejor predecía la aparición de estenosis de las venas pulmonares post-ablación y otra para evaluar el conjunto de variables que mejor predecía el resultado de

la ablación. Las variables comunes probadas en dichos análisis fueron la edad, el sexo, la presencia de HTA, la existencia de cardiopatía estructural, el tipo de FA, el área del *ostium* de las venas pre-ablación, el tipo de vena pulmonar y los volúmenes auriculares. En el análisis multivariado ajustado por tipo de vena para estudiar los posibles predictores de estenosis de las venas pulmonares post-ablación se incluyeron además las variables: elipticidad del *ostium*, angulación de las venas y distancia a la primera ramificación venosa. Los resultados se expresan para cada variable del modelo final mediante el Odds Ratio ("razón de probabilidades"), el intervalo de confianza del 95% y el valor de p.

Los resultados fueron analizados usando un nivel de significación estadística p de 0,05. Para el análisis de los datos se utilizaron los programas estadísticos JMP versión 7.0, SPSS versión 19.0 y GraphPad Prism versión 5.01.

Resultados

Población de estudio

1. Características basales

En el estudio se incluyeron un total de 80 pacientes con FA a los que se realizó angio-RM de venas pulmonares antes y después de haber sido sometidos al procedimiento de ablación por radiofrecuencia en el Hospital Clínico San Carlos durante el período febrero 2006-noviembre 2008. La mediana de tiempo transcurrido entre la fecha de la ablación y la de la realización de la RM de control fue de 95 días (P₂₅-P₇₅: 90-104).

La muestra incluyó 14 mujeres (17,5 %) y 66 hombres (82,5 %). El rango de edad fue de 16 a 75 años con una mediana de 53,5 años (P₂₅-P₇₅: 47-60).

De los 80 pacientes de la muestra, 28 (35 %) tenían HTA y 14 (17,5 %) cardiopatía estructural (4 pacientes presentaban cardiopatía isquémica, otros 4 hipertensiva, 3 taquimiocardiopatía, 1 valvular, 1 dilatada y 1 congénita [comunicación interauricular]). Sólo 3 del total de pacientes (3,8 %) presentaban FEVI disminuida.

El 67,5 % de los pacientes presentaba FA paroxística mientras que el 32,5 % restante padecía FA persistente. La mayor parte de los pacientes (85 %) recibía fármacos antiarrítmicos (FAA) que incluían antiarrítmicos de la categoría Ic y/o sotalol y/o amiodarona.

Las características de la población de estudio se incluyen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de la población de estudio (n=80)

Sexo (n [%])	
<i>mujeres</i>	14 (17,5 %)
<i>hombres</i>	66 (82,5 %)
Edad (mediana [P₂₅;P₇₅])	53,5 (47;60)
HTA (n [%])	28 (35 %)
Cardiopatía estructural (n [%])	14 (17,5 %)
<i>isquémica</i>	4 (5 %)
<i>hipertensiva</i>	4 (5 %)
<i>taquimiocardiopatía</i>	3 (3,8 %)
<i>valvular</i>	1 (1,3 %)
<i>dilatada</i>	1 (1,3 %)
<i>congénita</i>	1 (1,3 %)
Tipo FA (n [%])	
<i>paroxística</i>	54 (67,5 %)
<i>persistente</i>	26 (32,5 %)
FAA (n [%])	68 (85 %)
<i>clase Ic</i>	53 (66,3 %)
<i>sotalol</i>	10 (12,5 %)
<i>amiodarona</i>	29 (36,3 %)

2. Procedimiento de ablación

Se aislaron un total de 67 venas inferiores derechas, 70 venas superiores derechas, 74 venas inferiores izquierdas y 76 superiores izquierdas así como 17 venas independientes para el lóbulo medio derecho (VLMD). En la mayoría de los pacientes (84 %) se aislaron cuatro venas en el procedimiento, en 2 pacientes (2,5 %) se aislaron sólo 3 venas, en 7 pacientes (8,8 %) se aislaron sólo 2 venas, y en otros 2 se aisló únicamente una vena. En 54 pacientes (67,5 %) se aisló la vena cava superior (VCS) y en 14 pacientes (17,5 %) se realizó ablación del istmo cavo-tricuspídeo (ICT). En 2 pacientes se realizó una línea de ablación a

nivel del techo de la AI y en uno se realizó una línea a nivel del plano de la mitral. En un paciente se llevo a cabo únicamente ablación de un foco en el techo de la AI.

En 64 pacientes (80 %) se emplearon catéteres de ablación Navistar® (Biosense Webster), el Navistar Thermocool® en 62 (77,5 %) y el Navistar RMT4® en 2 pacientes (2,5 %). Se usaron catéteres Chilli II® (Boston Scientific) en 9 pacientes (11,3 %), el catéter Celsius® (Biosense Webster) en 2 pacientes, un catéter de 8 mm en un paciente y otros catéteres irrigados en el resto.

Hubo complicaciones asociadas al procedimiento en 5 pacientes (6,3 %). En tres de estos pacientes la complicación estuvo relacionada con la punción a nivel femoral (dos fístulas arteriovenosas y un sangrado). Las otras dos complicaciones fueron una embolia gaseosa durante la realización del procedimiento sin elevación de enzimas cardíacas y con coronariografía normal, y una rotura de cuerda tendinosa mitral.

3. Resultados de la ablación.

La mediana del tiempo de seguimiento tras el procedimiento de ablación fue de 22,3 meses (P₂₅-P₇₅: 14,3-27). De los 80 pacientes de la muestra, en 51 (63,8 %) se eliminó la FA, suspendiendo el tratamiento antiarrítmico a 35 pacientes (43,8 %) y todos los fármacos a 15 pacientes (18,8 %).

En la encuesta realizada a los pacientes acerca de la presencia de sintomatología tras el procedimiento de ablación, el 87,2 % notaron mejoría de sus síntomas (el 66,7 % se encontraban claramente mejor y el 20,5 % algo mejor). Ocho pacientes (10,3 %) se encontraban igual que antes de la ablación y dos pacientes (2,6 %) referían encontrarse algo peor. Ningún paciente manifestaba encontrarse claramente peor tras el procedimiento.

La figura 34 muestra los resultados tras el procedimiento de ablación.

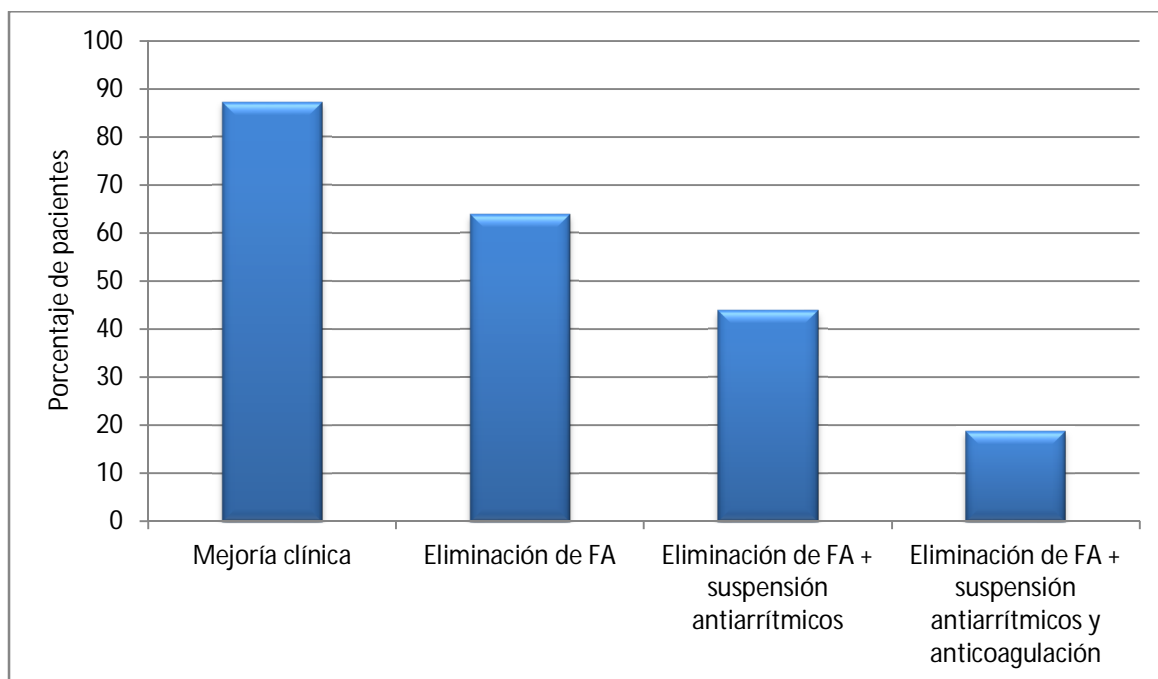


Figura 34. Resultados tras el procedimiento de ablación.

De los 29 pacientes (36,3 %) que tuvieron recurrencia de FA, en 28 la recurrencia fue clínica y eléctrica y en 1 paciente la recurrencia de la FA se detectó sólo mediante ECG. La mediana del tiempo de recurrencia clínica o eléctrica fue de 14 meses (P_{25} - P_{75} : 9,1-23,5).

La figura 35 muestra la curva de supervivencia sin FA (ausencia de recurrencia clínica o eléctrica) en función del tiempo.

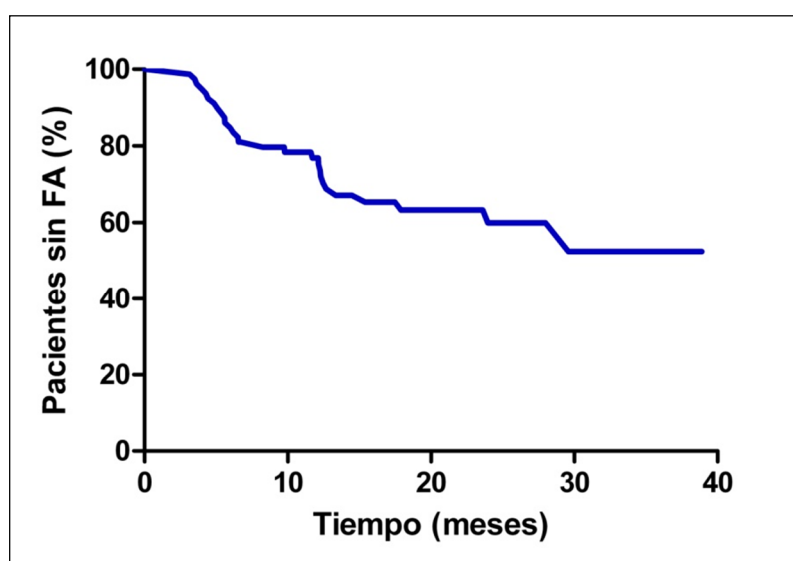


Figura 35. Supervivencia sin FA en función del tiempo.

Al estudiar la recurrencia de FA según las características clínicas de la población de estudio mediante análisis univariado, sólo la presencia de cardiopatía estructural se asoció a mayor recurrencia de FA ($p=0,02$). En la tabla 2 se muestran los valores p obtenidos para las diferentes variables clínicas.

Tabla 2. Análisis univariado de la recurrencia de FA por variables clínicas.

	n (%)	p
Sexo		
<i>mujeres</i>	8 (57,1 %)	0,08
<i>hombres</i>	21 (31,8 %)	
Edad		0,21
HTA	14 (50 %)	0,06
Cardiopatía estructural	9 (64,3 %)	0,02
Tipo FA		
<i>paroxística</i>	17 (31,5 %)	0,20
<i>persistente</i>	12 (46,2 %)	

Mediante análisis multivariado, la HTA y el sexo, fueron las variables que, junto con el volumen de la AI, mejor predijeron el resultado de la ablación. Dicho análisis se expone más extensamente en el apartado "Modificaciones atriales y resultado de la ablación".

Estudio morfométrico basal de las venas pulmonares

1. Patrones anatómicos de las venas pulmonares

De los 80 pacientes de la muestra, en 51 (64 %) se identificó el patrón anatómico típico de cuatro venas pulmonares independientes, dos derechas (superior e inferior) y dos izquierdas (superior e inferior).

Entre los pacientes que presentaron variantes anatómicas (36 %), se identificó un tronco común izquierdo (TCI, figura 36) como única variante en 12 pacientes (15 %), una vena de drenaje independiente para el lóbulo medio derecho (VLMD, figuras 37 y 38) como única variante en 14 pacientes (18 %), y un TCI y una VLMD simultáneamente en 3 pacientes (4 %). El porcentaje total de TCI fue de 19 % y el de VLMD de 21 %. Estos resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Patrones anatómicos de las venas pulmonares (n=80).

Patrón anatómico	Frecuencia	Porcentaje
Anatomía normal	51	64 %
TCI	15	19%
VLMD	17	21%
TCI + VLMD	3	4 %

El patrón anatómico normal hace referencia al constituido por cuatro venas pulmonares independientes, dos derechas (superior e inferior) y dos izquierdas (superior e inferior). TCI: tronco común izquierdo; VLMD: vena independiente para el lóbulo medio derecho.

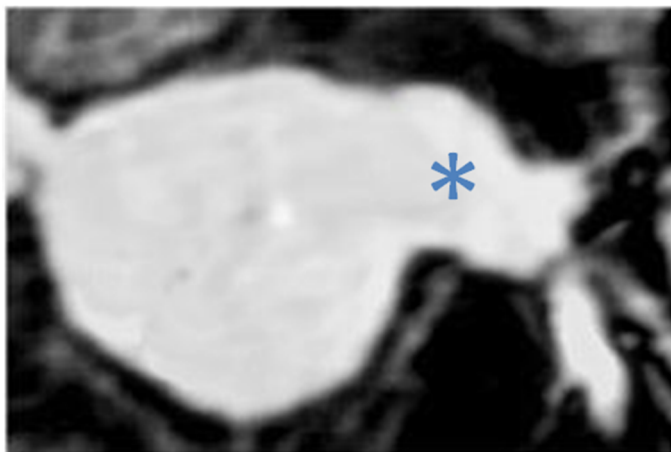


Figura 36. Secuencia de angio-RM 3D, plano coronal oblicuo. Tronco común izquierdo (asterisco)

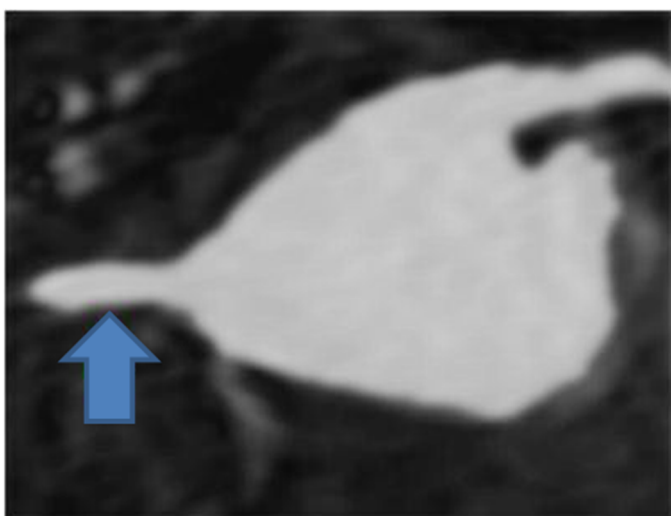


Figura 37. Secuencia de angio-RM 3D, plano coronal oblicuo. Vena de drenaje independiente para el LMD (flecha)

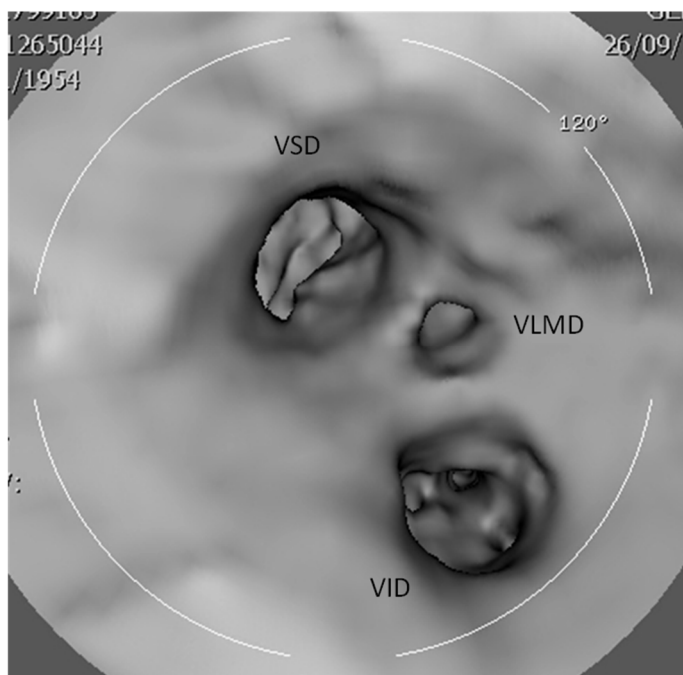


Figura 38. Reconstrucción 3D del interior de la pared derecha de la A1 obtenida a partir de una secuencia de angio-RM 3D en la que se identifican tres *ostia* independientes, uno para la vena superior derecha (VSD), otro para la vena inferior derecha (VID) y otro para la vena de drenaje independiente del lóbulo medio derecho (VLMD).

2. Tamaño de los *ostia*

2.1. Diámetros y área

Los valores obtenidos para los diámetros de los *ostia* de las venas pulmonares así como el área estimada del *ostium* se incluyen en la tabla 4.

La vena que presentó *ostia* con menores diámetros SI y AP fue la VLMD ($p < 0,001$), con una mediana de área del *ostium* de 61 mm^2 ($P_{25}\text{-}P_{75}$: 45-75). La vena con mayores *ostia* fue el TCI ($p < 0,001$) con una mediana de área de 355 mm^2 ($P_{25}\text{-}P_{75}$: 292-438). De entre las cuatro venas pulmonares consideradas como patrón anatómico normal, el área más pequeña se obtuvo para el *ostium* de la VII (mediana de 141 mm^2 ; $P_{25}\text{-}P_{75}$: 114-178; $p < 0,001$). La que presentó *ostia* de mayor tamaño fue la VSD (mediana de 227 mm^2 ; $P_{25}\text{-}P_{75}$: 199-269) si bien la diferencia no fue significativa.

Las venas derechas presentaron *ostia* de mayor tamaño que las izquierdas ($p < 0,001$), con una mediana de área para las derechas de 223 mm^2 ($P_{25}\text{-}P_{75}$: 187-257) y de 177 mm^2 para las izquierdas ($P_{25}\text{-}P_{75}$: 138-211). El área de los *ostia* de las venas pulmonares superiores (mediana de 215 mm^2 ; $P_{25}\text{-}P_{75}$: 188-247) fue mayor ($p < 0,001$) que el de las venas pulmonares inferiores (mediana de 182 mm^2 ; $P_{25}\text{-}P_{75}$: 141-227).

Tabla 4. Diámetros y área estimada de los ostia de las venas pulmonares obtenidos en los estudios de RM pre-ablación.

	Diámetro SI (mm) <i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i> <i>[rango]</i>	Diámetro AP (mm) <i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i> <i>[rango]</i>	Área (mm²) <i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i> <i>[rango]</i>
VID	17,8 (15,8-19) [13,2-24]	15,4 (14-17,1) [10,9-19,5]	220,4 (179,7-243,6) [119,9-361,9]
VSD	17 (15,8-18,7) [12-24,8]	16,9 (15,7-18,9) [11,9-23,3]	227,2 (198,7-269,4) [130,9-448]
VII	16 (14,8-17,4) [11-21]	11,6 (10-13) [6,3-20]	140,7 (113,9-178,2) [63,3-329,9]
VSI	17 (15,8-18,9) [12,3-26]	15,1 (13,8-16,6) [8,5-21,8]	198,3 (177,4-233,9) [86,9-388]
TCI	26,1 (25-28) [21,2-34,7]	17,5 (14,7-19,9) [11-26,4]	354,5 (292,2-437,6) [216-588,7]
VLMD	8,9 (7,1-9,8) [6,6-12]	9 (7,8-10,5) [6-12,3]	60,8 (44,6-75) [33-115,9]

Diámetros SI (superoinferior) y AP (anteroposterior) y área estimada (mm²) de los ostia de las venas pulmonares. VID: vena pulmonar inferior derecha; VSD: vena pulmonar superior derecha; VII: vena pulmonar inferior izquierda; VSI: vena pulmonar superior izquierda; TCI: Tronco común izquierdo; VLMD: vena independiente para el lóbulo medio derecho.

2.2 Variabilidad intraobservador

El intervalo que abarcaba el 95 % central de las diferencias entre las medidas resultantes de la doble medición aleatoria y ciega por el mismo observador de los diámetros de todas las venas (variabilidad intraobservador) fue de -3,25 a +3,25. El grado de concordancia intraobservador obtenido mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclass (ICC), tanto el de consistencia como el de acuerdo absoluto, fue de 0,92 (concordancia “Muy buena” según las categorías de consenso de Fleiss).

3. Elipticidad del *ostium*

Los *ostia* más ovales se observaron en la VII (mediana de 0,28, P₂₅-P₇₅: 0,17-0,35; p<0,001). Los menos ovales se encontraron para la VSD (mediana de 0,08, P₂₅-P₇₅: 0,03-0,12) si bien la diferencia no fue significativa.

Las venas izquierdas (mediana de 0,20, P₂₅-P₇₅: 0,09-0,30) presentaron una morfología más ovalada que las derechas (mediana de 0,09, P₂₅-P₇₅: 0,04-0,15; p<0,001) y las venas inferiores (mediana de 0,16, P₂₅-P₇₅: 0,07-0,28) fueron más ovales (p<0,001) que las superiores (mediana de 0,09, P₂₅-P₇₅: 0,04-0,17). Estos datos se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Elipticidad de los *ostia* de las venas pulmonares en los estudios de RM pre-ablación.

	<i>Elipticidad</i>
	<i>Mediana (P₂₅-P₇₅)[rango]</i>
VID	0,10 (0,06-0,18) [0-0,48]
VSD	0,08 (0,03-0,12) [0-0,30]
VII	0,28 (0,17-0,35) [0-0,55]
VSI	0,11 (0,05-0,22) [0,01-0,38]
Venas izquierdas	0,20 (0,09-0,30) [0-0,55]
Venas derechas	0,09 (0,04-0,15) [0-0,48]
Venas inferiores	0,16 (0,07-0,28) [0-0,55]
Venas superiores	0,09 (0,04-0,17) [0-0,38]

4. Angulación de las venas pulmonares

En las tablas 6 y 7 se incluyen los valores de la angulación de las venas pulmonares respecto al plano de la válvula mitral y respecto al plano transversal del cuerpo en los planos axial y coronal.

Tabla 6. Angulación de las venas pulmonares respecto al plano de la válvula mitral.

	<i>Plano axial</i>	<i>Plano coronal</i>
	<i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i>	<i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i>
	<i>[rango]</i>	<i>[rango]</i>
VID	78° (65-90) [39,127]	129° (116-137) [79,175]
VSD	21° (11-33) [-13,57]	90° (72-102) [35,142]
VII	-158° (-170-[-145]) [-178,174]	-62° (-75-[-48]) [-93,-10]
VSI	-128° (-140-[-118]) [-158,-71]	-34° (-43-[-21]) [-72,20]
TCI	-155° (-164-[-147]) [-170,-130]	-52° (-60-[-36]) [-83,-31]
VLMD	33° (0,75-53) [-26,72]	117° (94-141) [74,162]

Tabla 7. Angulación de las venas pulmonares respecto al plano transversal del cuerpo.

	<i>Plano axial</i>	<i>Plano coronal</i>
	<i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i>	<i>Mediana (P₂₅-P₇₅)</i>
	<i>[rango]</i>	<i>[rango]</i>
VID	212° (206-223) [187,252]	187° (180-196) [153,226]
VSD	159° (151-167) [130,178]	149° (139-157) [121,177]
VII	-22° (-32-[-11]) [-49,327]	-1° (-12-6) [-43,54]
VSI	8° (-1-17) [-22,50]	25° (19-30) [1,48]
TCI	-12° (-19-[-5]) [-38,-2]	15° (9-22) [6,30]
VLMD	166° (144-183) [118,215]	183° (158-199) [130,218]

5. Distancia hasta la primera ramificación venosa

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre las cuatro venas pulmonares en cuanto a la distancia hasta su primera ramificación. La VSI fue la que presentó una mayor distancia entre el *ostium* y su primera ramificación ($p < 0,001$) con una mediana de 21 mm (P_{25} - P_{75} : 18-26) (figura 39) y la VID la que presentó la menor distancia ($p < 0,001$) con una mediana de 9 mm (P_{25} - P_{75} : 6-12) (figura 40). Al comparar ambos lados, las venas izquierdas presentaron una mayor distancia desde el *ostium* hasta su primera ramificación que las derechas (media de la diferencia: 8,7; IC95% 7,5 a 9,9; $p < 0,001$). Los valores obtenidos para cada una de las venas así como para las venas izquierdas y derechas agrupadas se incluyen en la tabla 8.

Tabla 8. Distancia a la primera ramificación venosa desde el *ostium* de cada vena pulmonar así como de las venas derechas e izquierdas agrupadas.

Distancia a la primera ramificación (mm)	
	Mediana (P_{25} - P_{75}) [rango]
VID	9 (6-12) [3-18]
VSD	12 (8-15) [2-34]
VII	17 (14-20) [8-31]
VSI	21 (18-26) [9-36]
TCI	22 (19-24) [11-28]
VLMD	9 (5-12) [1-22]
Venas izquierdas	19 (16-23) [8-36]
Venas derechas	10 (7-13) [2-34]



Figura 39. Secuencia de angio-RM 3D, plano coronal oblicuo obtenido a partir del eje largo de la VSI en el plano axial. Esta imagen corresponde al estudio en el que se encontró la mayor distancia desde el *ostium* de la VSI hasta su primera ramificación (flecha).

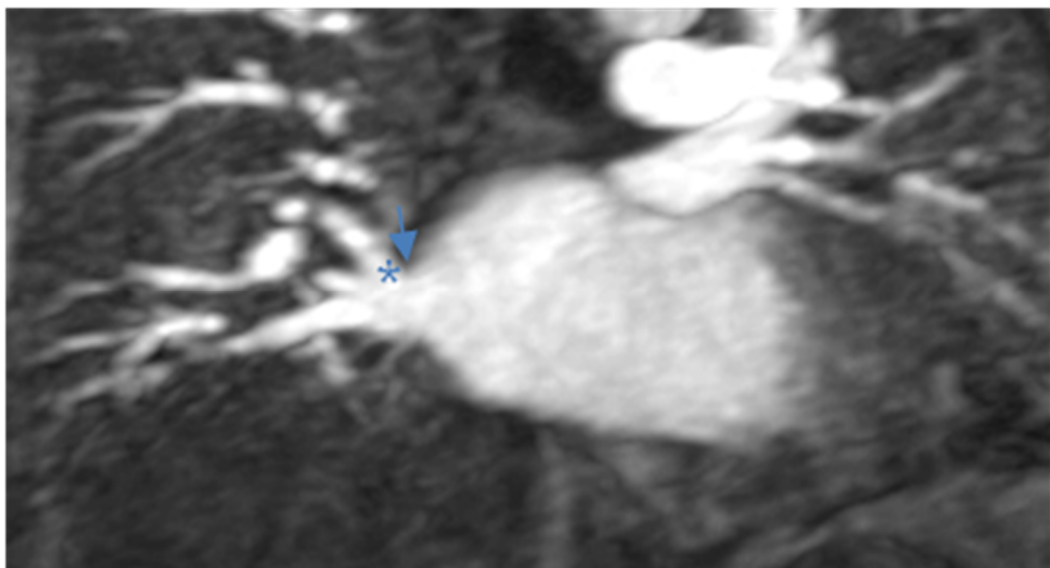


Figura 40. Secuencia de angio-RM 3D, plano coronal oblicuo obtenido a partir del eje largo de la VID en el plano axial. Esta imagen corresponde al estudio en el que se encontró la menor distancia desde el *ostium* de la VID (flecha) hasta su primera ramificación (asterisco).

Estudio morfométrico basal de aurícula izquierda

1. Diámetros auriculares

Los diámetros T, AP y L de la AI obtenidos mediante su medición manual con reconstrucciones multiplanares en los estudios pre-ablación fueron de 56 mm (P₂₅-P₇₅: 51-60), 32 mm (P₂₅-P₇₅: 30-35) y 48 mm (P₂₅-P₇₅: 45-53) respectivamente.

2. Volumen auricular

La mediana del volumen estimado a partir de los diámetros auriculares fue 44 ml (P₂₅-P₇₅: 36-55). Sin embargo los volúmenes telesistólico y telediastólico de la AI calculados de forma semiautomática fueron 62 ml (P₂₅-P₇₅: 47-93) y 103 ml (P₂₅-P₇₅: 83-126) respectivamente.

3. Fracción de eyección

La mediana de la fracción de eyección auricular fue del 34 % (P₂₅-P₇₅: 22-47).

En la tabla 9 se resumen los datos obtenidos para la AI en los estudios de RM pre-ablación.

Tabla 9. Datos de la AI en los estudios pre-ablación.

	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅) [rango]
Diámetro T (mm)	56 (51-60) [37-69]
Diámetro AP (mm)	32 (30-35) [20-49]
Diámetro L (mm)	48 (45-53) [37-63]
Volumen estimado (ml)	44 (36-55) [20-96]
Volumen telesistólico (ml)	62 (47-93) [25-141]
Volumen telediastólico (ml)	103 (83-126) [36-194]
Fracción de eyección (%)	34 (22-47) [6-61]

4. Comparación de métodos de cuantificación manual y semiautomática

El volumen de la AI estimado de forma manual presentó mayor correlación lineal con el volumen telediastólico ($r^2=0,5$) que con el telesistólico ($r^2=0,3$), ambos medidos de forma semiautomática.

Relación entre las características basales, el tamaño de la AI y el de las venas pulmonares

Al comparar el tamaño de las venas (área del *ostium*) según las características basales de la población, en el análisis univariado observamos *ostia* de mayor tamaño en hombres que en mujeres ($p=0,002$), en los pacientes hipertensos que en los no hipertensos ($p=0,05$), en aquellos que tenían algún tipo de cardiopatía estructural respecto a los que carecían de ella ($p=0,03$) y en los pacientes con FA persistente al compararlos con los que padecían FA paroxística ($p<0,001$).

El tamaño de la AI (volúmenes auriculares) también fue mayor en hombres ($p=0,04$) así como en los pacientes que tenían cardiopatía estructural respecto a los que no ($p=0,002$) y en los que tenían FA persistente respecto a los que padecían FA paroxística ($p<0,001$). En pacientes hipertensos también se observaron mayores volúmenes auriculares si bien la diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0,08$). Los datos previamente referidos se incluyen en la tabla 10.

Se observó una asociación lineal entre el tamaño de las venas y el de la AI ($p<0,001$). Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple y ajustar por volumen de la AI, la cardiopatía estructural, el tipo de FA y el sexo perdieron asociación estadística con el tamaño de las venas pulmonares, siendo el volumen de la AI el único predictor independiente del tamaño de las venas.

No se encontraron diferencias significativas en la elipticidad de las venas, en su angulación ni en la distancia a la primera ramificación venosa en función de las características basales de la población, excepto que los *ostia* de las venas pulmonares fueron más ovales en mujeres (mediana de la elipticidad del ostium en mujeres de 0,15 (P_{25} - P_{75} : 0,07-0,27) siendo en los hombres de 0,11 (P_{25} - P_{75} : 0,06-0,21); $p=0,04$).

Tabla 10. Tamaño de las venas pulmonares (área del *ostium*) y tamaño de la AI (volúmenes auriculares) en función de variables clínicas de la población de estudio.

	Área venas pulmonares (mm ²)	Volumen telesistólico AI (ml)	Volumen telediastólico AI (ml)
Hombres	209 (173-241) [63-448]	66 (48-95) [31-141]	107 (87-127) [53-194]
Mujeres	185 (143-216) [84-323]	57 (34-91) [25-132]	81 (62-111) [36-164]
HTA	214 (173-246) [78-403]	80 (47-105) [25-141]	116 (98-133) [58-170]
No HTA	198 (161-233) [63-448]	59 (46-82) [25-140]	94 (78-117) [36-194]
Cardiopatía estructural	222 (182-247) [103-371]	105 (84-134) [34-141]	135 (131-153) [71-194]
No cardiopatía estructural	199 (165-234) [63-448]	59 (46-81) [25-136]	98 (78-116) [36-174]
FA persistente	222 (180-258) [89-403]	105 (75-118) [54-141]	128 (108-147) [78-194]
FA paroxística	194 (161-230) [63-448]	55 (39-70) [25-132]	92 (74-111) [36-164]

Los datos se expresan en mediana (P_{25} - P_{75}) [rango].

Estenosis de venas pulmonares tras la ablación

1. Evaluación de las venas pulmonares para la detección de estenosis post-ablación

Al comparar los diámetros y el área de las venas pulmonares en los estudios de RM realizados antes y después del procedimiento de ablación se observó una reducción estadísticamente significativa de los diámetros SI y AP de cada una de las venas así como de su área ($p < 0,001$). Esta reducción se observó incluso en 16 venas pulmonares no tratadas en el procedimiento (48,5 % del total de las venas no tratadas). Sin embargo, al comparar el porcentaje de reducción del área entre las venas tratadas y las no tratadas, éste fue significativamente mayor en las tratadas ($p < 0,001$).

La mediana de la diferencia de áreas entre los estudios pre y post-ablación fue de -31,5 mm² (P_{25} - P_{75} : -57,7- [-7,7]). Las tablas 11 y 12 recogen las mediciones post-ablación de los *ostia* de las venas pulmonares y la diferencia de sus áreas respectivamente. En la figura 41 se muestra la comparación de las áreas de los *ostia* de las venas antes y después de la ablación para cada tipo de vena.

Tabla 11. Mediciones de los *ostia* de las venas pulmonares realizadas en los estudios de RM post-ablación.

	Diámetro SI (mm) <i>Mediana (P_{25}-P_{75}) [rango]</i>	Diámetro AP (mm) <i>Mediana (P_{25}-P_{75}) [rango]</i>	Área (mm²) <i>Mediana (P_{25}-P_{75}) [rango]</i>
VID	16,2 (14,8-18) [11,1-23,4]	14,3 (12,9-15,5) [9,8-20]	184,1 (153,5-217,4) [88,5-349,2]
VSD	16,1 (15-17,6) [9-22]	16 (14,4-17,1) [8,5-21,5]	202,5 (172,4-234,9) [66,8-338,1]
VII	14,3 (11,8-16) [5,9-19,9]	10 (8,4-11,5) [4,9-17,5]	112,3 (82,7-137,1) [22,7-273,5]
VSI	16 (14-17) [7,6-20,5]	13,5 (12,2-15) [6,5-17,8]	170,7 (135,9-198,2) [48,4-276,8]
TCI	23 (21,3-25,9) [19,5-28,9]	15,9 (13-16,6) [8-23,1]	298,1 (224,6-341,8) [122,5-497,1]
VLMD	8,6 (7,8-9,5) [6,5-11,4]	8,9 (7,3-9,3) [5,5-12,2]	58 (43,7-66,7) [28,1-109,2]

Tabla 12. Diferencia de áreas de los *ostia* de las venas pulmonares medidas antes y después de la ablación.

Área pre-ablación (mm^2)	Área post-ablación (mm^2)	Diferencia
Mediana (P_{25} - P_{75})	Mediana (P_{25} - P_{75})	Mediana (P_{25} - P_{75})
[rango]	[rango]	[rango]
201,6 (167,4-238)	173,2 (130,3-213,2)	-31,5 (-57,7- [-7,7])
[63,3-448]	[22,7-349,2]	[-180,6-31,8]

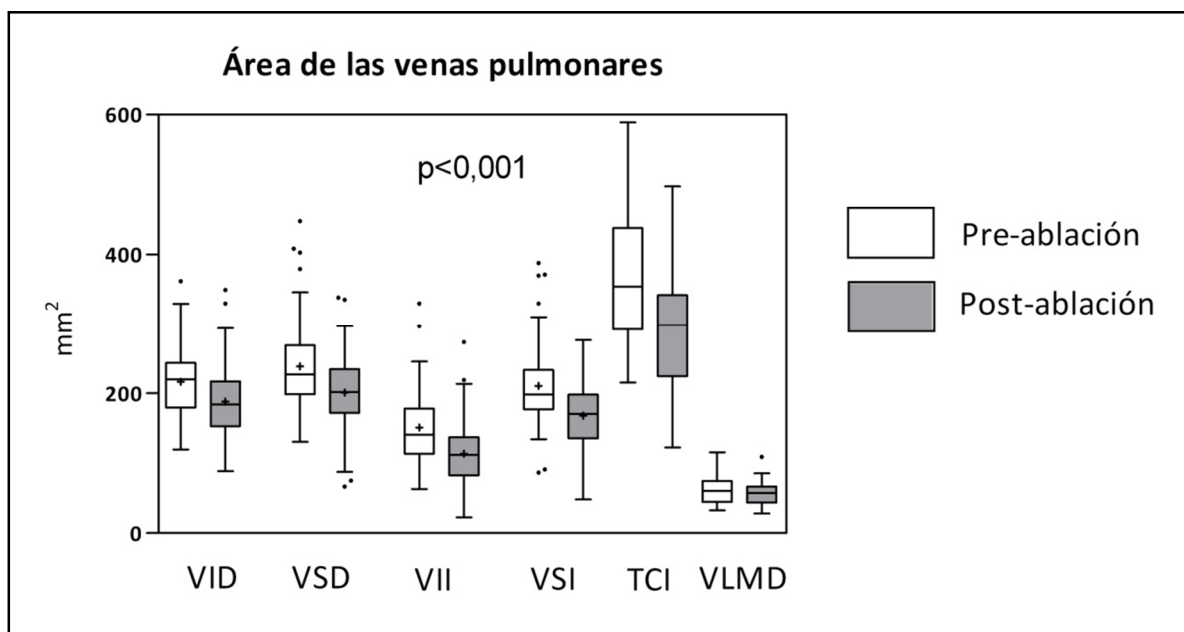


Figura 41. Comparación de las áreas de los *ostia* de las venas pre y post-ablación para cada tipo de vena ($p < 0,001$).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de reducción de uno u otro diámetro (SI o AP) en ninguna de las venas. Sin embargo, en los casos en que los dos diámetros de la vena se reducían, el porcentaje de reducción fue mayor en el diámetro AP que en el SI en la VSD, VII y VSI ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias en el porcentaje de reducción de diámetros en la VID, en el TCI ni en la VLMD.

No se encontró una correlación entre el porcentaje de reducción del área de las venas y el porcentaje de reducción de los volúmenes de la AI.

2. Riesgo de estenosis de venas pulmonares

El umbral de reducción de los diámetros de los *ostia* de las venas a partir de cual consideramos que se había producido una estenosis tras el procedimiento, fue el dado por la variabilidad intraobservador.

Se observó estenosis post-ablación en 78 de las 322 venas estudiadas (24,2 %). En 66 venas (84,6 %) la estenosis fue leve (reducción del área menor del 50 %, con una mediana del 34 %). En 11 venas (14,1 %) la estenosis fue moderada (reducción del área del 50 al 70 %, con una mediana de 59,3 %) y solamente se detectó estenosis severa (reducción del área mayor del 70 %) en 1 vena (1,3 %) en la que se observó un porcentaje de reducción del área del 78 %. Las estenosis se observaron sólo en venas que habían sido tratadas y todas fueron asintomáticas. Estos datos se representan en la figura 42.

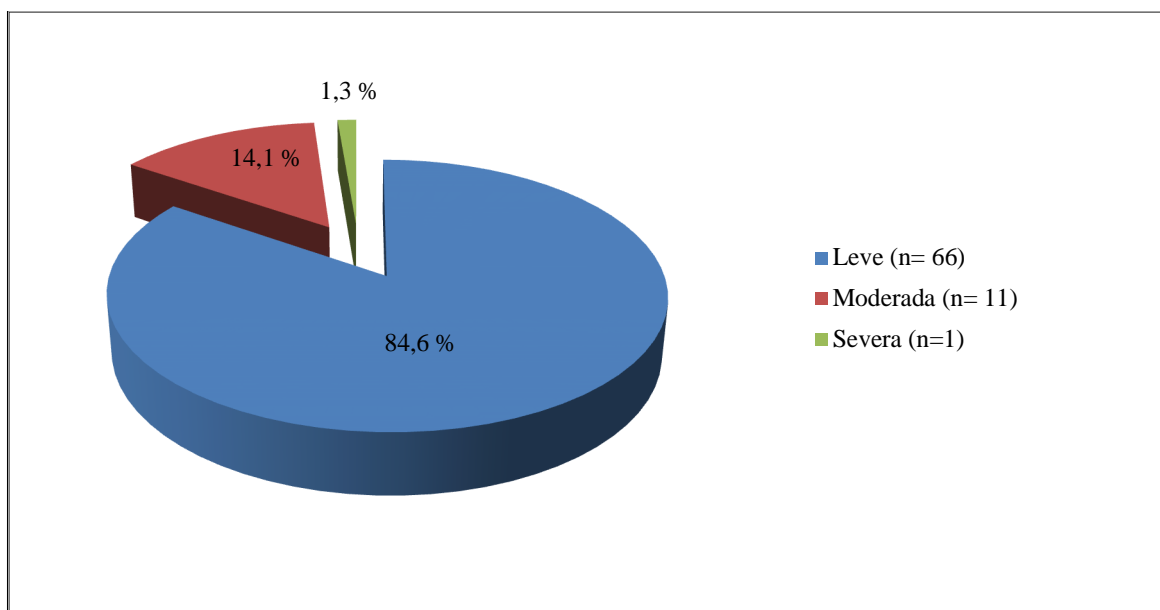


Figura 42. Representación de los porcentajes de estenosis clasificada en función del grado de reducción del área de la vena (leve: reducción del área <50 %; moderada: reducción del área entre el 50 y el 70 %; severa: reducción del área >70 %)

La VII fue la que presentó mayor frecuencia de estenosis ($p < 0,001$), detectándose en el 26 % del total de venas inferiores izquierdas.

Las estenosis moderadas se observaron en 6 venas inferiores izquierdas, 3 venas superiores derechas y 2 venas superiores izquierdas. La única estenosis severa se identificó en una VII. Todas las estenosis identificadas en los troncos comunes izquierdos fueron leves y no se observaron estenosis en las venas independientes para el LMD.

En la tabla 13 se incluyen los resultados de estenosis obtenidos para cada una de las venas.

Las figuras 43-46 muestran ejemplos de estenosis de venas pulmonares post-ablación encontradas en nuestro estudio.

Tabla 13. Estenosis de las venas pulmonares post-ablación.

	VID (n=80)	VSD (n=80)	VII (n=65)	VSI (n=65)	TCI (n=15)	VLMD (n=17)
Grado de estenosis						
Leve (< 50 %)	9 (11,25 %)	18 (22,5 %)	17 (26,1 %)	16 (24,6 %)	6 (40 %)	0
Moderada (50-70 %)	0	3 (3,8 %)	6 (9,2 %)	2 (3,1 %)	0	0
Severa (>70%)	0	0	1 (1,5 %)	0	0	0

Los resultados se expresan mediante el número de estenosis obtenido para cada una de las venas en función del grado así como el porcentaje que supone respecto al número total de cada una de las venas

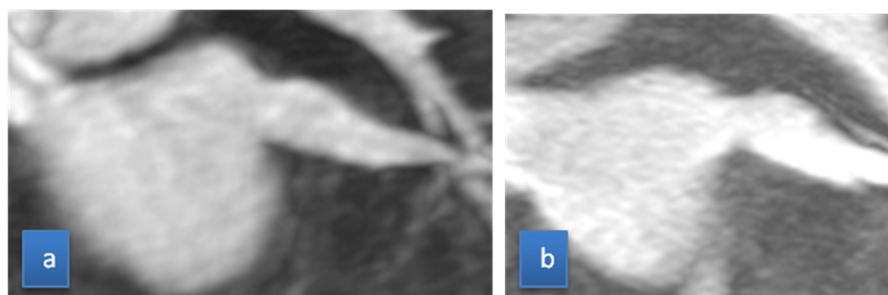


Figura 43. Estenosis leve post-ablación de una VSI. Secuencia angio-RM 3D, reconstrucción en el plano coronal. (a) estudio pre-ablación. (b) estudio post-ablación.

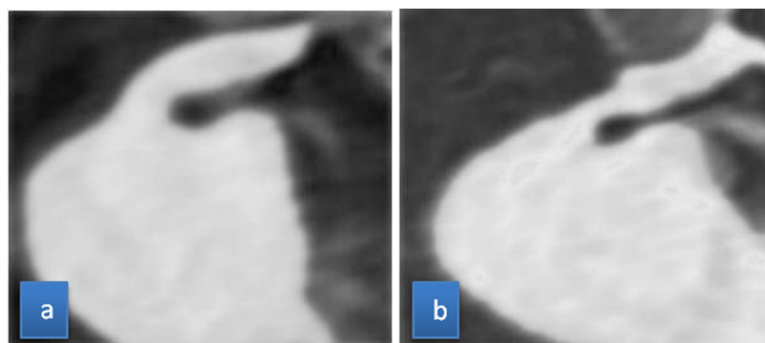


Figura 44. Estenosis moderada post-ablación de una VSI. Secuencia angio-RM 3D, reconstrucción en el plano coronal. (a) estudio pre-ablación. (b) estudio post-ablación.

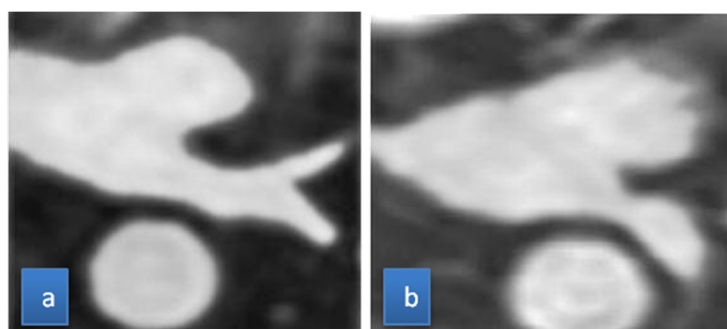


Figura 45. Estenosis severa post-ablación de una VII. Secuencia angio-RM 3D, reconstrucción en el plano axial (a) estudio pre-ablación. (b) estudio post-ablación.

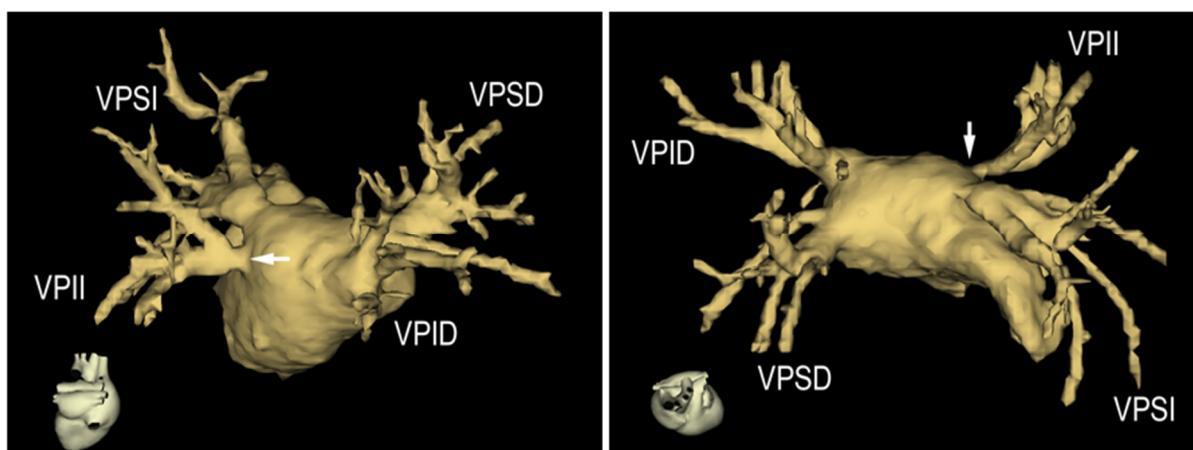


Figura 46. Reconstrucciones 3D de la AI y venas pulmonares realizadas mediante el sistema CARTO®. Las flechas señalan una estenosis post-ablación a nivel del *ostium* de la vena pulmonar inferior izquierda (VPID).

3. Tipo de estenosis

El 74,4 % de las estenosis fueron excéntricas no encontrando una predisposición regional estadísticamente significativa de manera que el 51,7 % de las estenosis excéntricas lo fueron a costa de la reducción del diámetro SI y el 48,3 % restante lo fueron a costa de la reducción del diámetro AP. Estos datos se incluyen en la tabla 14.

Tabla 14. Tipos de estenosis y localización

Tipo de estenosis	n (%)
Concéntricas	20 (25,6 %)
Excéntricas	58 (74,4 %)
<i>Diámetro SI</i>	30 (51,7 %)
<i>Diámetro AP</i>	28 (48,3 %)

Los datos se expresan en número de observaciones y porcentaje. Número total de estenosis: 78.

Al realizar el análisis por tipo de vena no se encontraron diferencias significativas en el tipo de estenosis (concéntrica versus excéntrica) ni en la predisposición regional (estenosis debida a la reducción del diámetro AP versus reducción del diámetro SI). En cambio sí encontramos que la mayoría de las estenosis moderadas (8 [73 %]) y la única severa fueron concéntricas mientras que la mayor parte de las leves (55 [83 %]) fueron excéntricas ($p < 0,001$).

4. Características que predisponen al desarrollo de estenosis de venas pulmonares.

En el análisis univariado observamos una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la presencia de estenosis post-ablación y las siguientes variables morfométricas de las venas: sus angulaciones, tanto respecto al plano de la mitral como al coronal y transversal del cuerpo y la distancia a la primera ramificación (tabla15) Sin embargo, estas variables perdieron asociación estadística con el riesgo de estenosis al realizar el análisis multivariado. Así, un análisis de regresión logística múltiple por pasos en el que se introdujeron tanto características clínicas como morfométricas reveló que el tipo de vena pulmonar, el área del *ostium* pre-ablación y la edad tenían un valor predictivo independiente para el desarrollo de estenosis post-ablación. La VII es la que tenía más riesgo de estenosis ($p < 0,001$). Cuanto mayores fueran el área de las venas pre-ablación ($p < 0,001$) y

la edad ($p=0,04$), mayor probabilidad tenían de desarrollar estenosis post-ablación. En el conjunto de variables que mejor predijo el resultado también se encontraban el volumen sistólico de la AI y la presencia de FA persistente, si bien su grado de significación no se encontró dentro del rango admitido convencionalmente ($p=0,09$ para ambos). La tabla 16 muestra los parámetros del modelo predictivo.

Tabla 15. Estenosis de venas pulmonares post-ablación y variables morfométricas de las venas. Análisis univariado.

	Estenosis post-ablación	No estenosis post-ablación	p
Ángulo de la válvula mitral con el plano coronal del cuerpo (°)	-124 (-154-30) [-178-167]	14 (-135-64) [-178-174]	0,001
Ángulo de la válvula mitral con el plano transversal del cuerpo (°)	-32 (-55-87) [-93-175]	79 (-38-119) [-91-174]	<0,001
Ángulo del eje mayor de las venas con el plano coronal del cuerpo (°)	5 (-21-166) [-43-317]	154 (4-204) [-49-328]	0,002
Ángulo del eje mayor de las venas con el plano transversal del cuerpo (°)	27 (7-152) [-21-226]	143 (21-181) [-43-218]	0,001
Distancia a la primera ramificación venosa (mm)	16 (12-21) [4-36]	13 (9-19) [2-35]	0,015
Elipticidad	0,15 (0,06-0,29) [0,01-0,56]	0,12 (0,06-0,21) [0-0,52]	0,08

Los datos se expresan en mediana (P_{25} - P_{75}) [rango]

Tabla 16. Análisis de regresión logística múltiple para evaluar el mejor modelo predictivo de estenosis de venas pulmonares

	Odds Ratio (estenosis)	Intervalo de confianza del 95%	p
Edad	1,033	1,001 a 1,066	0,04
Tipo de FA	2,041	0,853 a 4,884	0,11
Volumen telesistólico Al pre-ablación	0,988	0,973 a 1,002	0,09
Tipo de vena			<0,001
<i>VID</i>	0,273	0,095 a 0,785	0,02
<i>VSD</i>	0,72719	0,302 a 1,714	0,46
<i>VII</i>	3,035	1,186 a 7,766	0,02
<i>VSI</i>	0	--	0,99
<i>TCI</i>	0,673	0,123 a 3,694	0,65
Área pre-ablación	1,009	1,004 a 1,015	<0,001

Odds Ratio ("razón de posibilidades") por cada cambio de unidad

Remodelado auricular izquierdo tras la ablación de venas pulmonares

1. Volumen auricular

Al comparar las mediciones entre los estudios pre y post-ablación se observó una reducción ($p<0,001$) tanto en los diámetros auriculares medidos manualmente y en su volumen estimado como en los volúmenes telesistólico y telediastólico auriculares medidos de forma semiautomática. La diferencia entre el volumen telesistólico pre y post-ablación fue mayor que la del volumen telediastólico ($p<0,001$).

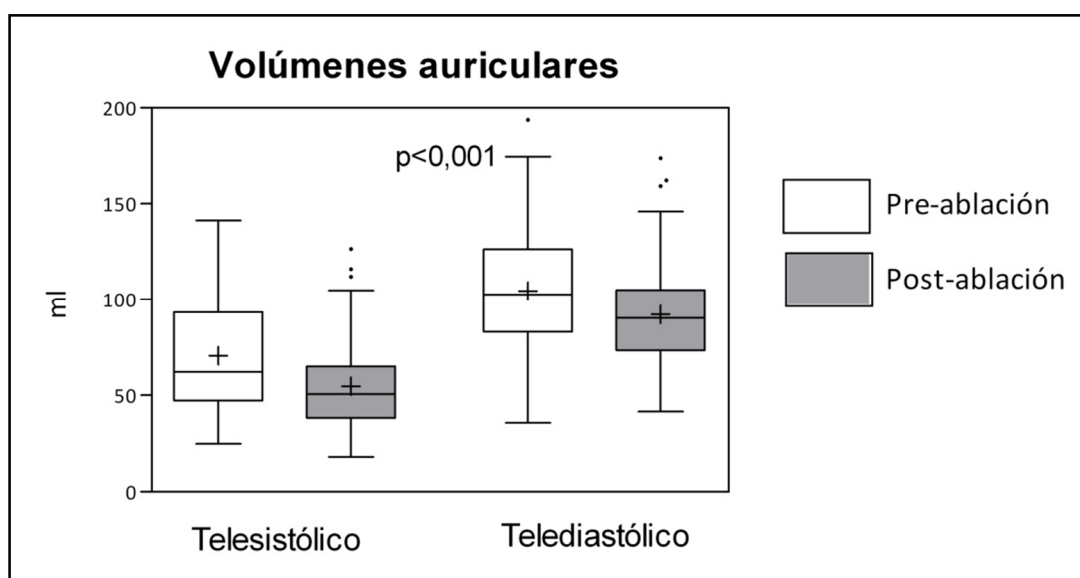
Los diámetros T, AP y L de la AI, el volumen estimado a partir de éstos, los volúmenes telesistólico y telediastólico y la FE auricular obtenidos en los estudios post-ablación se recogen en la tabla 17. La mediana del cambio para cada uno de los volúmenes se incluye en la tabla 18. La comparación de los volúmenes antes y después de la ablación se muestra en la figura 47.

Tabla 17. Mediciones de la AI en los estudios post-ablación.

	<i>Mediana (P_{25}-P_{75}) [rango]</i>
Diámetro T (mm)	53 (48-57) [36-68]
Diámetro AP (mm)	29 (28-32) [18-49]
Diámetro L (mm)	46 (42-50) [35-60]
Volumen estimado (ml)	37 (30-46) [16-91]
Volumen telesistólico (ml)	51 (38-65) [18-126]
Volumen telediastólico (ml)	90 (73-105) [42-174]
Fracción de eyección (%)	45 (35-50) [16-62]

Tabla 18. Diferencia entre los volúmenes de la AI medidos antes y después de la ablación ($p<0,001$)

	Pre-ablación <i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i> <i>[rango]</i>	Post-ablación <i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i> <i>[rango]</i>	Diferencia ($p<0,001$) <i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i> <i>[rango]</i>
Volumen telesistólico (ml)	62 (47-93) [25-141]	51 (38-65) [18-126]	-11,6 (-23,9-[-3,9]) [-88,8-27,8]
Volumen telediastólico (ml)	103 (83-126) [36-194]	90 (73-105) [42-174]	-13,6 (-22,1-[-2,1]) [-53,1-22,5]
Volumen estimado (ml)	44 (36-55) [20-96]	37 (30-46) [16-91]	-6,6 (-9,1-[-3,2]) [-24-2,7]

**Figura 47.** Diferencia de los volúmenes telesistólico y telediastólico de la AI antes y después de la ablación ($p<0,001$).

2. FE auricular

Se encontró un aumento significativo ($p<0,001$) de la fracción de eyección auricular en los estudios post-ablación en comparación con los estudios pre-ablación (tabla 19).

Tabla 19. Diferencia entre la FE de la AI obtenida antes y después de la ablación ($p<0,001$)

<i>FE pre-ablación (%)</i>	<i>FE post-ablación (%)</i>	<i>Diferencia</i>
<i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i>	<i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i>	<i>Mediana (P_{25}-P_{75})</i>
<i>[rango]</i>	<i>[rango]</i>	<i>[rango]</i>
34 (22-47)	45 (35-50)	6 (0,3-16,9)
[6-61]	[16-62]	[-24,8-40]

3. Modificaciones atriales y resultado de la ablación

En el análisis univariado se observó mayor recurrencia de FA en aquellos pacientes con mayores volúmenes telesistólico y telediastólico auriculares, tanto pre como post-ablación ($p<0,05$) (tabla 20). Asimismo se observó mayor recurrencia en aquellos pacientes con menor FE auricular, encontrándose una asociación significativa en los pacientes con menor FE post-ablación ($p=0,01$) y una tendencia a la significación estadística en los pacientes con menor FE pre-ablación ($p=0,16$) (tabla 21)

Sin embargo no se encontraron diferencias en la recurrencia en función de la variación de los volúmenes ni de la FE auricular entre los estudios pre y post-ablación.

Tabla 20. Volúmenes auriculares en los pacientes que presentaron recurrencia de FA tras el procedimiento y en aquellos en los que la ablación eliminó la FA.

	Recurrencia FA	No recurrencia FA
Volumen telediastólico AI pre-ablación	117 (90-135) [57-175]	95 (78-113) [36-194]
Volumen telediastólico AI post-ablación	100 (71-123) [42-174]	88 (73-97) [42-162]
Volumen telesistólico AI pre-ablación	81 (50-106) [34-132]	59 (45-81) [25-141]
Volumen telesistólico AI post-ablación	64 (44-88) [18-126]	47 (37-58) [18-90]

Los datos se expresan en ml mediante la mediana (P_{25} - P_{75}) [rango]; $p=0,04$ para los volúmenes telediastólicos y para el volumen telesistólico pre-ablación y $p=0,01$ para el volumen telesistólico post-ablación.

Tabla 21. FE de la AI en los pacientes que presentaron recurrencia de FA tras el procedimiento y en aquellos en los que la ablación eliminó la FA.

	Recurrencia FA	No recurrencia FA
FE AI pre-ablación	29 (19-42) [13-61]	36 (25-47) [6-59]
FE AI post-ablación	36 (26-48) [16-57]	46 (37-51) [22-62]

Los datos se expresan en porcentaje mediante la mediana (P_{25} - P_{75}) [rango]; $p=0,16$ para la FE pre-ablación y $p=0,01$ para la FE post-ablación.

Un análisis de regresión logística múltiple por pasos ajustando por variables clínicas reveló que tanto los volúmenes telediastólicos pre y post-ablación como los telesistólicos pre y post-ablación pueden emplearse como factores predictores independientes del resultado de la ablación, teniendo un mayor poder predictivo el telediastólico que el telesistólico. En las tablas 22a-d se exponen los modelos finales obtenidos para cada volumen.

Tabla 22a. Análisis multivariado para encontrar el mejor modelo predictivo del resultado de la ablación ajustado por el volumen telediastólico auricular pre-ablación.

	Odds Ratio (recurrencia FA)	Intervalo de confianza del 95%	p
Volumen telediastólico AI pre-ablación	1,021*	1,003 a 1,041	0,02
Sexo (mujer)	2,284	1,156 a 4,845	0,02
HTA	1,593	0,909 a 2,847	0,10

*Odds Ratio ("razón de posibilidades") por cada ml de incremento de volumen auricular.

Tabla 22b. Análisis multivariado para encontrar el mejor modelo predictivo del resultado de la ablación ajustado por el volumen telediastólico auricular post-ablación.

	Odds Ratio (recurrencia FA)	Intervalo de confianza del 95%	p
Volumen telediastólico AI post-ablación	1,027*	1,004 a 1,054	0,02
Sexo (mujer)	3,402	1,504 a 8,759	0,003
HTA	1,892	1,055 a 3,536	0,03

*Odds Ratio ("razón de posibilidades") por cada ml de incremento de volumen auricular.

Tabla 22c. Análisis multivariado para encontrar el mejor modelo predictivo del resultado de la ablación ajustado por el volumen telesistólico auricular pre-ablación.

	Odds Ratio (recurrencia FA)	Intervalo de confianza del 95%	p
Volumen telesistólico AI pre-ablación	1,018*	0,999 a 1,037	0,05
Sexo (mujer)	1,993	1,043 a 3,996	0,04
HTA	1,594	0,912 a 2,836	0,10

**Odds Ratio ("razón de posibilidades") por cada ml de incremento de volumen auricular.*

Tabla 22d. Análisis multivariado para encontrar el mejor modelo predictivo del resultado de la ablación ajustado por el volumen telesistólico auricular post-ablación.

	Odds Ratio (recurrencia FA)	Intervalo de confianza del 95%	p
Volumen telesistólico AI post-ablación	1,044*	1,015 a 1,081	0,002
Sexo (mujer)	3,477	1,496 a 9,190	0,003
HTA	1,893	1,036 a 3,613	0,04

**Odds Ratio ("razón de posibilidades") por cada ml de incremento de volumen auricular.*

Discusión

La RM y la ablación por radiofrecuencia de venas pulmonares

Las pruebas de imagen que, mediante reconstrucciones multiplanares, permiten valorar adecuadamente el tamaño y la morfología de los *ostia* de las venas, son muy superiores a la angiografía, única técnica de imagen en la que se basaban los primeros procedimientos de ablación, para la demostración anatómica de las venas pulmonares y de la AI.

La angiografía convencional únicamente permite visualizar adecuadamente los bordes superior e inferior del *ostium* de las venas, pudiendo así valorar sólo su diámetro SI. Así, si bien la angiografía proporciona una estimación más o menos precisa del tamaño de las venas derechas por presentar éstas *ostia* más redondeados y, por tanto, con diámetros SI y AP similares, es una técnica muy limitada para la valoración del tamaño en las venas del lado izquierdo, las cuales presentan una morfología más oval con su eje corto orientado aproximadamente en dirección anteroposterior. Si bien es posible realizar mediante angiografía convencional una estimación del diámetro AP del *ostium* de las venas, ello requiere unas proyecciones extremas, no habituales en cardiología intervencionista.

Por otra parte, disponer de datos morfométricos del *ostium* de las venas pulmonares previamente a la realización del procedimiento permite seleccionar el tamaño y tipo de catéter a utilizar. Así, un *ostium* muy oval, puede afectar a la posición y estabilidad del catéter de forma que la técnica resulte menos efectiva^{180,182}. En un *ostium* oval, el catéter de

ablación mantiene mayor contacto con la pared anterior y posterior de la vena, lo que puede producir una ablación más extensa de la que se pretendía, condicionando estenosis de la vena. En nuestro trabajo fue precisamente la vena más oval, la VII, la que presentó mayor frecuencia de estenosis.

En este estudio hemos demostrado que la RM es una prueba de imagen útil y reproducible para realizar el estudio anatómico y morfométrico de las venas pulmonares y de la AI. Ha sido posible evaluar todas las venas siendo muy buena la variabilidad intraobservador en las mediciones (coeficiente de correlación intraclase de 0,92). Aparte de proporcionar información anatómica y morfométrica de las venas pulmonares y de la AI antes del procedimiento de ablación, en nuestro hospital el estudio de RM se utiliza para integrarlo con el mapa electroanatómico generado por el sistema CARTO®, obteniendo un mapa-guía de la AI y de la porción proximal de las venas pulmonares de cada paciente. Ello permite llevar a cabo la aplicación de la radiofrecuencia de forma más precisa y segura ya que la identificación de las venas pulmonares y la localización de los *ostia* únicamente basada en la fluoroscopia en tiempo real y en los electrogramas, en ausencia de prueba previa de imagen está sujeta a un amplio margen de error¹³⁰.

Son varias las cualidades de la RM que justifican su uso repetido en pacientes sometidos a ablación por radiofrecuencia. Se trata de una prueba no invasiva que ha demostrado ser superior a la ecografía transesofágica en la evaluación de estenosis de venas pulmonares¹⁹¹. Además, a diferencia de los estudios de TC, evita el uso de contraste yodado y la radiación ionizante, factores a tener en cuenta en este tipo de pacientes que requieren de un estudio antes del procedimiento y de, al menos, otro después y que, además van a ser expuestos a radiación ionizante y a contraste yodado durante el procedimiento de ablación.

En la literatura se ha hecho referencia a la dificultad de la RM para valorar el parénquima pulmonar en presencia de estenosis venosas significativas frente a la TC^{192,193}. En nuestro estudio encontramos escasa incidencia de estenosis superiores al 50 % y todas fueron asintomáticas, por lo que no se consideró indicado realizar TC en los pacientes en los que se detectaron dichas estenosis.

Estudio morfométrico basal de las venas pulmonares

1. Patrones anatómicos de las venas pulmonares

En este estudio, el 36 % de los pacientes presentaron una anatomía distinta a la considerada como estándar (cuatro venas pulmonares, dos derechas y dos izquierdas). Se identificó una vena independiente para el lóbulo medio (VLMD) en el 21 % de los pacientes y un tronco común izquierdo (TCI) en el 19 %. No se identificaron otro tipo de variantes anatómicas.

La frecuencia de variantes anatómicas descrita en la literatura es muy variable. En algunos estudios, tanto anatómicos¹⁹⁴ como basados en pruebas de imagen¹⁹⁵, la incidencia global de variantes anatómicas es cero, mientras que en un estudio publicado recientemente¹⁸⁴, ésta llega a ser de un 60 %.

Las variantes anatómicas más frecuentes descritas en las diferentes series son el TCI y la VLMD, con rangos de frecuencia del 12 al 35 % y del 17 al 23 % respectivamente^{56,168,174,185-189,196-200}. Basándose en observaciones de corazones humanos en autopsias, Ho y cols. y Cabrera y cols., describieron *ostia* comunes en un 25 % de los corazones^{168,196}. Algunos estudios en los que las variantes anatómicas son valoradas con pruebas de imagen confirman este hallazgo, obteniendo una frecuencia similar de ostium común para las venas pulmonares izquierdas^{56,174,198,200}. Sin embargo, otros estudios en los que se analiza la anatomía de las venas pulmonares mediante RM y/o TC multicorte, obtienen una frecuencia de tronco común menor y una frecuencia global de variantes mayor, de entre un 31 y un 38 %^{185,188,189,197}. Así, en el estudio de Marom y cols.¹⁸⁸, un 26 % presentaron una VLMD y un 14 %, un TCI. Kato y cols.¹⁸⁵, encontraron variantes anatómicas en un 38 % de los pacientes y un TCI en el 15 %. Jongbloed y cols.¹⁹⁷, encontraron variantes anatómicas en un 30 % de los pacientes y una VLMD en un 22 %. En el reciente estudio de Mulder y cols.¹⁹⁹ basado en RM pre-ablación realizadas en 110 pacientes, la frecuencia de VLMD (25 %) también fue mayor que la de TCI (13 %).

En nuestro trabajo, la frecuencia de VLMD (21 %) también fue mayor que la de TCI (19 %) siendo estos hallazgos, así como la frecuencia global de variantes (36 %), concordantes con los rangos de frecuencia referidos en la gran mayoría de los estudios publicados basados en RM y/o TC.

La discrepancia existente en la literatura en relación con el hallazgo de variantes anatómicas de las venas pulmonares puede deberse a varios motivos. Por un lado, las características de los grupos de pacientes estudiados puede ser distinta, como por ejemplo al estudiar pacientes sanos versus pacientes con FA, ya que, según algunos autores, la presencia de variantes anatómicas se relaciona con una mayor prevalencia de FA^{188,189} si bien no se ha podido demostrar una asociación clara entre ambos hechos¹⁹⁰. Otros factores como los raciales y étnicos han sido sugeridos como otros posibles motivos¹⁸⁶. Por otro lado, en algunos casos la diferenciación de las variantes anatómicas mediante técnicas de imagen es difícil, no sólo mediante ecocardiografía o angiografía convencional, sino con técnicas que tienen mayor resolución espacial, como la RM y la TC. En estos casos, la interpretación subjetiva puede ocasionar diferencias entre los investigadores.

La importancia de la detección de variantes anatómicas ha sido reseñada por varios autores que postulan que la alta tasa de recurrencia de FA (de hasta el 50 %) descrita en algunas series puede ser debida al hecho de que no todos los *ostia* de las venas pulmonares fueron identificados y tratados durante el procedimiento de ablación^{51,188,201-203}. Se ha demostrado que los focos arritmogénicos también están presentes en las venas anómalas (variantes) por lo que la correcta identificación de éstas previa al procedimiento influirá en el éxito del mismo^{184,188,189}. Además, la relativa frecuencia de variantes anatómicas debe ser tomada en cuenta especialmente cuando se emplean herramientas especialmente diseñadas para el aislamiento de venas con patrón anatómico "típico", como, por ejemplo, en el caso de los balones de crioablación¹⁸⁴.

La valoración anatómica de las venas pulmonares pre-ablación en los primeros años de la aplicación de la técnica para el tratamiento de la FA, se hacía mediante ecocardiografía o angiografía convencional siendo estas técnicas no lo suficientemente adecuadas para la valoración del patrón anatómico de las venas pulmonares^{188,201,202}. La identificación de las venas pulmonares y sus variantes por angiografía puede resultar subóptima por diferentes

factores como son la dificultad de manipular el catéter en el área de la VID y en la región del borde anterior de la VSI por la proximidad del septo interatrial y de la orejuela de la AI respectivamente, la localización y forma del *ostium*, el trayecto de la vena, el grado de experiencia del operador, la rotación cardiaca, la presencia de patología estructural cardiaca o de deformidades torácicas, entre otros factores¹³⁰.

Por todo lo anteriormente expuesto y dada la relativa frecuencia del hallazgo de variantes anatómicas y la deficiencia de la angiografía para detectarlas, las técnicas de imagen que proporcionan una buena definición y obtienen imágenes multiplanares y volumétricas de las venas pulmonares, como son la RM o la TC, deben realizarse previamente a la ablación para, entre otros factores, obtener una adecuada definición de la anatomía y realizar la planificación de las líneas de ablación, siendo poco probable hoy día que un laboratorio de electrofisiología cardiaca no disponga de alguna de las dos técnicas para la planificación del procedimiento de ablación.

2. Tamaño y morfología de los *ostia*

La dificultad para cuantificar, mediante angiografía convencional, el diámetro anteroposterior del *ostium* de la vena o la sobreestimación del tamaño ostial que puede condicionar el efecto “jet” del contraste en la vena son, junto con los comentados anteriormente, factores limitantes de esta técnica para la valoración del tamaño y morfología de los *ostia*. La RM y la TC son superiores tanto en la evaluación del patrón anatómico como en la adecuada valoración del tamaño y morfología del *ostium*, pudiendo además determinar la angulación de cada una de las venas respecto a diferentes planos y estudiar sus ramificaciones.

En este trabajo se midió por RM el tamaño de los *ostia* de todas las venas pulmonares identificadas, obteniendo unos valores dentro de los rangos descritos en trabajos previos^{174,181,182,184,185,195,197,199,204}. Sin embargo, las medias de los diámetros en nuestro trabajo están ligeramente por debajo de las descritas en trabajos realizados en población estadounidense y de las encontradas en la mayoría de los trabajos realizados en población centroeuropea. Existe escasa literatura acerca del tamaño de las venas en población del sur de Europa y hasta la fecha sólo hemos encontrado una publicación en la que se haga

referencia a datos morfométricos evaluados mediante RM de las venas pulmonares de población española¹⁸³. Nuestras medias están discretamente por encima de las descritas en dicho trabajo si bien esta comparación no es muy valorable ya que de los 17 pacientes de la muestra de su estudio, sólo 6 tenían FA. Si bien nuestro trabajo no tiene por objeto realizar un análisis de las posibles diferencias de tamaño de las venas pulmonares entre pacientes de diferentes regiones geográficas, éstas podrían existir debido a la distinta altura y masa corporal. De hecho, en un trabajo que realizamos previamente sobre el tamaño y morfología de las venas pulmonares en un subgrupo de 35 pacientes de nuestra muestra²⁰⁵, observamos que la talla del paciente fue el único predictor independiente de las dimensiones del los ejes y sección del *ostium* de las venas pulmonares.

Los datos morfométricos de las venas pulmonares obtenidos en esta tesis son relevantes tanto porque no hemos encontrado descripciones previas mediante RM en una muestra tan numerosa de pacientes españoles con FA como por la tendencia actual a emplear catéteres adaptados en tamaño y forma de las venas pulmonares en la ablación de FA.

Varias publicaciones en las que se compara el tamaño del *ostium* entre las venas pulmonares así como su morfología, muestran que los de las venas pulmonares derechas son mayores que los de las izquierdas y los de las superiores mayores que los de las inferiores^{174,179,183-186}, hallazgos también presentes en nuestro estudio. En nuestro trabajo, el *ostium* de la VII fue el más oval, siendo también más ovals los *ostia* de las venas izquierdas que los de las derechas. Varias publicaciones refieren los mismos hallazgos en estudios realizados con TC y/o RM.^{168,174,179,180,182-184,186,197,206}

3. Distancia a la primera ramificación venosa

Disponer de datos acerca de la localización de las ramificaciones proximales de las venas previamente a la ablación es útil para el cardiólogo intervencionista, especialmente para el adecuado posicionamiento de los dispositivos de ablación con morfologías determinadas como son los balones de crioablación y algunos de los nuevos catéteres de radiofrecuencia.

En nuestro estudio las venas izquierdas presentaron una mayor distancia desde el *ostium* hasta su primera ramificación que las derechas, hallazgo también referido en la literatura¹⁸⁵, encontrando la mayor distancia en la VSI y la menor en la VID.

Relación entre las características basales, el tamaño de la AI y el de las venas pulmonares

En una reciente publicación de un estudio basado en RM realizadas a 473 pacientes, los autores encuentran diferencias en los diámetros de las venas entre pacientes con FA persistente y paroxística, siendo mayores en el primer grupo ¹⁸⁴. Este hallazgo contradice lo descrito en publicaciones previas en las que no se hallaban diferencias ^{174,181,185}. En nuestro trabajo también hemos encontrado diferencias entre ambos grupos de sujetos, siendo los *ostia* mayores en pacientes con FA persistente. Sin embargo, el tipo de FA perdió asociación estadística con el área de las venas pulmonares al realizar análisis multivariado y ajustar por volumen de AI. Es decir, el hecho de que tras la corrección por volumen de la AI el tamaño de los *ostia* de las venas sea similar, sugiere que la dilatación de las venas pulmonares es un proceso asociado al crecimiento de la AI que tiene lugar en estos pacientes. Así, al tener éstos mayores volúmenes auriculares, encontramos también venas de mayor tamaño en ellos. El hecho de que los pacientes con FA persistente tengan aurículas de mayor tamaño sugiere que el efecto mantenido de la FA produce un remodelado anatómico en la AI.

En nuestro estudio los hombres y los pacientes con cardiopatía hipertrófica también presentaban *ostia* venosos de mayor tamaño, si bien dichas variables también perdían asociación estadística con el tamaño de las venas al corregir por volumen de AI. En el caso del sexo, ello podría ser debido a que los hombres tendrían mayor tamaño auricular por presentar mayor masa corporal que las mujeres. En el caso de los pacientes cardíacos, probablemente se deba al remodelado cardíaco que tiene lugar en estos pacientes.

Estenosis de las venas pulmonares tras la ablación

La verdadera incidencia de estenosis de las venas pulmonares tras el procedimiento de ablación es desconocida habiéndose descrito como complicación con un rango de frecuencia que oscila entre el 0 % y el 42,4 %^{90,147}, y continúa siendo un motivo de controversia. En nuestro estudio observamos estenosis de venas pulmonares post-ablación en 78 de las 322 venas estudiadas (24,2 %). Las diferencias en los resultados publicados en la literatura pueden deberse a varios factores.

En primer lugar, dado que la reducción del tamaño de los *ostia* de las venas pulmonares en los estudios post-ablación es una constante en la literatura, consideramos importante definir qué se considera como estenosis, hecho al que escasos autores hacen referencia al discutir las posibles discrepancias con lo descrito previamente en cuanto a la frecuencia de estenosis que encuentran en sus respectivos trabajos. En la mayoría de las publicaciones no se define lo que se considera “estenosis” equiparando este término a “reducción del diámetro”^{140,142,145,146,193,202,207,208}. A esta “definición” habría que añadirle la objeción de que la sección de las venas no es siempre redonda, especialmente en el lado izquierdo, como se ha comentado anteriormente, por lo que emplear el porcentaje de reducción del área en lugar de la reducción del diámetro, lo consideramos más correcto. Algunos autores sí especifican que consideran que existe estenosis cuando observan una reducción igual o superior a 3 mm en los diámetros (al considerar la resolución nominal de sus imágenes)^{185,209} o cuando existe una reducción igual o mayor al 20 %²¹⁰ o al 25 %²⁰⁴ del diámetro. Con menor frecuencia se incluye el porcentaje de reducción del área²¹⁰. En nuestro estudio definimos el umbral de reducción de los diámetros a partir del cual consideramos que se ha producido una estenosis (intervalo dado por la variabilidad intraobservador) y en función de si se producía en uno o en los dos diámetros, las clasificamos en excéntricas o concéntricas. La mayoría de los autores que clasifican las estenosis sí coinciden en considerar como moderadas aquellas estenosis en las que existe una reducción del diámetro entre el 50 y el 69-70 % y severas cuando la reducción es igual o mayor al 70 %. Algunos autores sólo

denominan “estenosis” las que consideran como estenosis significativas que, según la mayoría, son aquellas en las que existe reducción del diámetro del *ostium* mayor al 50 %. El hecho de que no en todas las publicaciones se consideren como estenosis reducciones del calibre del *ostium* menores del 50 %, podría explicar en parte la discrepancias en el porcentaje total de estenosis referida en las distintas publicaciones, siendo ésta lógicamente mayor en aquellas en las que sí definen como estenosis reducciones de los diámetros menores al 50 %.

Por otra parte, en la descripción de los porcentajes de estenosis en los diferentes trabajos, hay autores que refieren el porcentaje de venas estenosadas y otros el porcentaje de pacientes con estenosis. Ello puede llevarnos a realizar comparaciones erróneas de datos. Así, Kato y cols.¹⁸⁵ observaron en sus pacientes estudiados con RM pre y post-ablación un porcentaje de estenosis del 24 %, aunque únicamente fueron moderadas (50-70 %) o severas (>70 %) en menos del 2 % de las venas pulmonares. En el estudio de Arentz y cols.¹⁴⁰ en el que también se evalúa la existencia de estenosis mediante RM, refieren un porcentaje total de estenosis del 28 %. Se podría decir que estos autores encuentran porcentajes de estenosis cercanos pero el primero refiere porcentaje de venas estenosadas y el segundo porcentaje de pacientes con estenosis. Incluso en un trabajo (Chen y cols.⁴⁵) se describe un 42,4 % de venas estenosadas tras la ablación y más adelante en el mismo artículo se refieren a ese 42,4 % como frecuencia de pacientes con estenosis post-ablación.

Otro de los factores que puede influir en la diferencia en la frecuencia de estenosis post-ablación, especialmente entre las publicaciones iniciales y las recientes, es la técnica de ablación empleada. Así, tras los primeros estudios en los que se comenzaba a evaluar la presencia de estenosis, se observó una menor incidencia cuando el procedimiento se realizaba en toda la circunferencia del ostium venoso en lugar de hacer ablación directa del foco ectópico en el interior de la vena pulmonar^{130,140,142,180,192,193,204,208,211}. Otros factores son el uso de potencias de ablación más bajas^{143-145,193,193,208,211}, el uso de la ecografía intracardiaca para guiar el procedimiento^{143,145,147,208}, la integración de las imágenes de TC o RM^{130,145,147,212} y la experiencia del operador^{143,208}.

Por otra parte, el hecho de que en algunos estudios se describa una incidencia tan baja de estenosis e incluso ausencia de estenosis, puede deberse a la técnica diagnóstica empleada.

Así Pappone y cols.²¹³ no encuentran ninguna estenosis de venas pulmonares al evaluarlas mediante ecocardiografía transesofágica en 589 pacientes sometidos a ablación de FA. Sin embargo, estos resultados contradicen los publicados por Chen y cols.⁴⁵ que, usando también ecocardiografía transesofágica, refieren encontrar un 42,4 % de estenosis, como se refirió anteriormente.

Durante los comienzos de la técnica de ablación, cuando se describió la estenosis como posible complicación, se comenzó a realizar una prueba de imagen tras el procedimiento para descartar estenosis. En el caso de la TC o RM no se disponía de un estudio pre-ablación lo que puede inducir a errores de interpretación en las estenosis. Kim y cols.¹⁸⁰ describen en su estudio el hecho de que las venas pulmonares generalmente aumentan de calibre cuando se aproximan a la AI con la excepción de la VII que normalmente se estrecha, probablemente porque queda comprimida entre la aorta y la AI. Esta zona de estrechamiento “fisiológico” de la VII puede simular un área de estenosis post-ablación si no se dispone de un estudio de imagen similar antes del procedimiento para comparar.

En nuestro estudio la VII fue la que presentó mayor frecuencia de estenosis post-ablación y la única estenosis severa (> 70 %) se observó en una VII. Este hallazgo reafirma lo referido por otros autores que encuentran que la VII presenta una mayor frecuencia de estenosis en estudios de TC o RM o flujo aumentado en los estudios ecocardiográficos^{124,210,214-216}.

La fisiopatología de la estenosis post-ablación no está clara. Taylor y cols.¹⁴⁴ observaron en venas pulmonares estenóticas y ocluidas que habían sido sometidas a radiofrecuencia en modelos animales, la existencia de proliferación intimal con trombo organizado, miocardio necrótico con depósito de colágeno, contracción endovascular y proliferación de la lámina elástica. El depósito de colágeno ha sido también documentado mediante el hallazgo en TC de importante fibrosis de los tejidos perihiliares que rodean las venas pulmonares comprometiendo su luz¹⁴⁵. La existencia de los componentes inflamatorio y fibrótico se ponen de manifiesto también en un estudio publicado por Packer y cols.²⁰⁸ en el que describen, al dilatar las venas pulmonares en las que la ablación por radiofrecuencia había producido estenosis, que mientras que en algunos casos la dilatación se realizó sin apenas presión, en la mayoría aparecía una “marca de corte” en el balón de venoplastia por la

duresa de la estenosis teniendo que emplear en varios casos presiones de hasta 10-12 atmósferas.

Por tanto, si bien la reducción de los diámetros del *ostium* tras la ablación podría obedecer en parte a un proceso de remodelado inverso acompañando al que tiene lugar en la AI al disminuir la carga arrítmica (ver apartado “Modificaciones atriales y resultado de la ablación”), la estenosis post-ablación parece estar condicionada en parte por un componente de cicatrización con fibrosis. Nuestros resultados justificarían esta hipótesis por varios motivos: 1). En este estudio no encontramos una correlación entre el porcentaje de reducción del área de la venas y el de los volúmenes auriculares. 2). Aunque observamos que tras la ablación existía también reducción del tamaño de las venas no tratadas, lo cual iría a favor de una reducción debida a remodelado inverso, el porcentaje de reducción del área fue significativamente mayor en las tratadas ($p < 0,001$) no identificando estenosis en ninguna de las venas no tratadas. 3). La reducción de los diámetros de las venas tuvo lugar de forma independiente al resultado de la ablación, de manera que tanto los que tuvieron recurrencia de FA como los que no, presentaron disminución del tamaño de las venas tras el procedimiento. Si ésta fuera debida fundamentalmente a un remodelado inverso producido por la restauración del ritmo sinusal, sólo observaríamos disminución de los diámetros en aquellos pacientes en los que se consigue eliminar la FA.

Características que predisponen al desarrollo de estenosis de venas pulmonares

Según nuestros resultados, son predictores independientes de estenosis post-ablación la edad, el área de las venas pre-ablación y el tipo de vena (VII), de manera que, los pacientes de más edad, aquellos con venas de mayor tamaño y las venas inferiores izquierdas tienen mayor probabilidad de desarrollar estenosis tras el procedimiento.

Si bien está descrito que la probabilidad de producir estenosis post-ablación depende del número, tiempo, potencia y temperatura de aplicaciones de radiofrecuencia hechas en el interior de las venas pulmonares^{124,125,140}, poco se sabe acerca de otros posibles predictores de estenosis. Hasta la fecha, sólo tenemos conocimiento de un estudio en el que se evaluaba

la existencia de posibles predictores mediante RM ²⁰⁹. En este estudio los autores describen como predictores independientes de estenosis el abordaje circunferencial individual del *ostium* y el diámetro de las venas pulmonares (mayor riesgo de estenosis en las venas con mayor diámetro). En nuestra muestra el aislamiento de todas las venas se realizó de forma individual por lo que no es posible comparar las estenosis entre ambos tipos de aislamiento venoso. Respecto al tamaño de las venas pulmonares, los autores de dicho estudio no ofrecen ninguna explicación ni hipótesis que la pudiera justificar.

Debido a que las venas más dilatadas han podido sufrir un extenso proceso de remodelado por la FA, la aplicación de radiofrecuencia podría tener efectos distintos a los que tienen lugar cuando la ablación se realiza sobre venas menos dilatadas, condicionando una mayor frecuencia de estenosis. Hassink y cols.¹⁹⁴ compararon especímenes post-mortem de venas pulmonares de pacientes con y sin FA y observaron diferencias significativas en la apariencia histológica del miocardio atrial que se introduce en la porción proximal de las venas pulmonares. Así, los pacientes con FA presentaban una mayor frecuencia de discontinuidad, hipertrofia y un mayor grado de fibrosis de estas vainas de miocardio en las venas que los individuos sin FA. Los autores postulan que el hallazgo de una mayor fibrosis en el grupo con FA podría explicarse por cambios secundarios a la edad. No obstante, no descartan que la fibrosis sea un mecanismo fisiopatológico a la luz de otro estudio experimental que mostró un incremento en la fibrosis atrial en los perros que desarrollaron FA y porque la incidencia de FA en la población general aumenta con la edad. Ho y cols.¹⁶⁸ estudiaron las venas pulmonares en especímenes sanos y también describen una mayor tendencia a los cambios fibróticos en los pacientes de 54 o más años. Basándonos en los hallazgos histológicos y en nuestros resultados, una de las posibles explicaciones por la que las venas pulmonares de mayor tamaño y las de los pacientes de mayor edad tendrían mayor probabilidad de estenosarse, sería debida a la presencia de un mayor componente fibrótico en el discontinuo miocardio atrial que estas venas ya tienen de base. El efecto fibrótico de la aplicación de radiofrecuencia sumado a la fibrosis subyacente en estas venas podría favorecer la aparición de estenosis.

Por otro lado, al realizar análisis univariado observamos que aquellas venas con trayecto más posterior se asociaban a una mayor frecuencia de estenosis. Si bien no demostramos

que dicha angulación sea un predictor independiente de estenosis, este hallazgo podría explicar en parte la mayor frecuencia de estenosis en la VII, ya que el adecuado acceso y posicionamiento del catéter de ablación en estas venas cuando presentan una angulación muy posterior, puede resultar dificultoso. A ello se sumaría el hecho de que las venas izquierdas son más ovales que las derechas, siendo la VII la más oval y, como se mencionó anteriormente, en un *ostium* oval, el catéter puede producir una ablación más extensa de la que se pretendía al mantener mayor contacto con la pared anterior y posterior de la vena. Ello concuerda además con que la mayoría de las estenosis moderadas en las venas izquierdas y la única estenosis severa, observada en una VII, sean concéntricas ya que también encontramos que en éstas el porcentaje de reducción en el diámetro AP es mayor que en el SI.

Modificaciones atriales tras la ablación de venas pulmonares. Remodelado auricular y resultado de la ablación

Cuando comparamos el tamaño de la AI antes y después de la ablación encontramos una reducción estadísticamente significativa tanto del volumen telesistólico como del telediastólico de la AI tras el procedimiento. Las dos causas más probables por las que se produce reducción del volumen de la AI tras la ablación de venas pulmonares son el remodelado inverso auricular al disminuir la carga arrítmica y la retracción debida a la fibrosis inducida por la ablación²¹⁷⁻²²⁴.

Algunas publicaciones refieren haber encontrado reducción del volumen auricular sólo en pacientes con resultado exitoso de la ablación^{218,221,222,224}, lo que va a favor de la teoría de que la reducción del volumen de la AI se deba al remodelado inverso que se produce en la misma al eliminar la arritmia y restaurar el ritmo sinusal.

Otros autores encuentran una reducción en el tamaño auricular en toda la población de estudio^{217,219,220,223,225}, concordante con nuestros hallazgos. Estos resultados apoyan la

hipótesis de que la disminución del volumen auricular puede deberse también a la fibrosis inducida por el procedimiento de ablación por radiofrecuencia²¹⁷. Avitall y cols.²²⁶ realizaron lesiones lineales en la AI de perros en ritmo sinusal y con FA crónica y observaron una reducción del tamaño de la AI en todos los perros. Otro estudio que corrobora la existencia de fibrosis post-ablación, es el publicado por Peters y cols.²²⁷, en el que observaron en RM de todos los pacientes que habían sido sometidos al procedimiento de ablación, zonas de realce tardío compatibles con fibrosis tanto en la AI como en los *ostia* de las venas pulmonares. Es posible también que la reducción del volumen de la AI observada en los pacientes con recurrencias, sea secundaria al remodelado inverso auricular inducido por una reducción parcial de la carga arrítmica²¹⁷. Este último dato apoyaría nuestros resultados ya que sólo en una pequeña proporción de pacientes de nuestra serie (5 [6 %]) se realizaron líneas de ablación en la pared auricular, que podrían contribuir a la reducción del volumen de la AI por cambios cicatriciales. Un tercer mecanismo por el que podría explicarse el hallazgo de la disminución de los volúmenes auriculares independientemente del éxito de la ablación estaría basado en el hecho de que dicho éxito fuera transitorio, dado que en nuestra serie la recurrencia de FA está codificada un tiempo variable después de haber realizado la RM post-ablación.

Entre los posibles factores que pueden influir en la diferencia de resultados anteriormente mencionada se encuentran los métodos y las técnicas empleados para evaluar el tamaño de la AI. Así, Beukema y cols.²¹⁸, Marsan y cols.²²² y Tops y cols.²²⁴ miden el tamaño auricular mediante ecocardiografía basándose en tres métodos diferentes (en el eje largo paraesternal, en una medición volumétrica semiautomática y en un método biplanar, respectivamente). En nuestro estudio llama la atención la disparidad de los valores obtenidos para el volumen auricular medidos por dos métodos distintos, si bien la estimación manual se realiza sobre la secuencia de angio-RM 3D en las que no es posible separar la sístole de la diástole mientras que la medición semiautomática se realiza en la secuencia de cine-RM en la que sí es posible. La estimación de su volumen asumiendo una morfología elipsoide de la AI probablemente sea menos fiel a la realidad que el cálculo semiautomático de su volumen mediante el trazado del endocardio auricular. En cualquier caso, esta disparidad pone de manifiesto la importancia que tiene especificar el método de

medición del tamaño auricular con el fin de evitar posibles incongruencias y errores de interpretación en los resultados.

Por otra parte, posibles diferencias debidas a la población de estudio, a la técnica de ablación o a las estrategias de seguimiento también pueden contribuir a la existencia de estas discrepancias.

Los pacientes que presentaron recurrencia de FA tras el procedimiento de ablación tenían mayores volúmenes de AI que aquellos pacientes en los que la ablación consiguió eliminar la FA. Este aumento del volumen es consecuencia del remodelado eléctrico y anatómico que la FA induce en la AI. Cuando los miocitos cardiacos son expuestos a condiciones fisiopatológicas, como por ejemplo un ritmo cardiaco anormal, sufren una serie de transformaciones, lo que en electrofisiología cardiaca se conoce como “remodelado eléctrico-anatómico”. Los músculos que pierden su actividad contráctil fisiológica sufren ajustes genéticos consistentes en desdiferenciación de las células adultas con “desupresión” de los genes expresados durante el crecimiento y desarrollo (“expresiones feto-específicas”)²²⁸. En este ajuste genético están involucrados cambios en los canales iónicos^{228,229} lo que explicaría la diferente respuesta a los fármacos antiarrítmicos que tienen las aurículas muy remodeladas. Según nuestros resultados, la respuesta al tratamiento de ablación también es peor en aquellos pacientes con aurículas más dilatadas como consecuencia del remodelado eléctrico-anatómico que sufren, por lo que sería deseable eliminar la FA antes de que el remodelado modifique de forma significativa la AI.

Nuestros resultados indican que tras el procedimiento de ablación, los pacientes no sólo conservan la función contráctil de la AI sino que se produce un aumento de la FE auricular. Esta mejoría en la contractilidad es independiente del resultado de la ablación. Por otro lado, encontramos menos recurrencias de FA en aquellos pacientes con mayores valores de FE pre y post-ablación. Los escasos estudios publicados hasta la fecha en los que los autores han evaluado la función contráctil de la AI, difieren en los resultados. Lemola y cols.²²¹, encuentran un deterioro de la contractilidad de la AI en una serie de diez pacientes con FA paroxística sometidos a ablación por radiofrecuencia y evaluados mediante TC, mientras que Verma y cols.²³⁰ describen una mejoría de la función auricular en una muestra de 67 pacientes con FA paroxística o persistente evaluados mediante ecocardiografía o mediante

TC. Sin embargo, estos autores no analizan los cambios en la función de la AI según el resultado de la ablación. Entre los escasos autores que sí han realizado este análisis existen discrepancias. Así, Marsan y cols.²²² describen empeoramiento de la contractilidad de la AI evaluada mediante ecocardiografía sólo en aquellos pacientes que recurren tras el procedimiento. Perea y cols.²³¹ también refieren este hallazgo en pacientes estudiados mediante RM mientras que en otro estudio publicado por el mismo grupo y en el mismo año pero en pacientes evaluados mediante ecocardiografía tridimensional afirman no encontrar cambios significativos en la FE de la AI entre los estudios pre y post-ablación²¹⁹.

La mejoría de la función contráctil de la AI que observamos tras el procedimiento podría estar en parte en relación con el remodelado inverso que se produce en la AI al disminuir la carga arritmica ya que, como dijimos anteriormente, la pérdida de la contractilidad normal de la AI está asociada al remodelado eléctrico-anatómico que tiene lugar en los pacientes con FA. Esta mejoría en la función contráctil contribuiría a disminuir el volumen telesistólico auricular. Como se ha comentado anteriormente, el éxito transitorio del procedimiento podría también justificar, en parte, estos resultados. Nuestros resultados además sugieren que, aunque parte de la disminución del volumen de la AI tras la ablación pueda ser debida a cambios por cicatrización, éstos no son suficientes como para empeorar la función de la AI.

Predictores anatómicos del resultado de la ablación

Si bien existen varias publicaciones que proporcionan datos anatómicos sobre las venas pulmonares y la AI, poco se sabe acerca de la relación directa entre sus características anatómicas y el resultado de la ablación a largo plazo. En los últimos dos años, durante la realización de esta tesis, se han publicado algunos trabajos que abordan el tema, si bien, a día de hoy, existen pocos estudios en la literatura. En la reciente publicación de Mulder y cols. sobre un estudio realizado en 110 pacientes con un seguimiento de un año tras la ablación de FA por radiofrecuencia, los autores refieren no encontrar ninguna variable anatómica que actuara como factor predictivo para el éxito del procedimiento de ablación si

bien describen la existencia de una tendencia a una menor eficacia en aquellos pacientes con venas de mayor tamaño (por encima de 24 mm) o con una VLMD¹⁹⁹. Den Uijl y cols.¹⁷⁹ tampoco encuentran asociación entre el tamaño de las venas y el resultado de la ablación por radiofrecuencia si bien, al contrario que en el estudio de Mulder y cols. previamente referido describen la presencia de una anatomía normal en el lado derecho como un factor de riesgo independiente (así como el diámetro AP de la AI) para la recurrencia de FA¹⁷⁹. Anselmino y cols.²³², no encuentran ninguna variable anatómica que actúe como factor predictivo para el resultado del procedimiento al igual que Hof y cols.²³³.

En nuestro estudio tampoco encontramos ninguna variable anatómica de las venas pulmonares predictora del resultado de la ablación, habiendo incluido en nuestro análisis variables no estudiadas en las publicaciones referidas como son la elipticidad de los *ostia*, su distancia a la primera ramificación y la angulación de las venas.

En las recientes publicaciones mencionadas anteriormente, varios autores encuentran al evaluar la AI de pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares mediante TC o RM, que el volumen de la AI es el único factor predictivo para el resultado de la ablación de FA²³²⁻²³⁵. El tamaño de la AI (diámetro anteroposterior mayor de 40 mm medido por ecocardiografía) y la HTA se han descrito previamente como factores de riesgo para la recurrencia de FA tras el procedimiento de ablación de venas pulmonares²³⁶. Sin embargo, también se ha publicado que el tamaño de la AI, extrapolado de su diámetro AP mediante ecocardiografía, no es suficientemente predictor del resultado de la ablación^{233,234,237}. Dado que la estimación del tamaño de la AI a partir de un único diámetro puede resultar inexacta, especialmente en aquellas aurículas que han sufrido un gran remodelado anatómico, la medición directa del volumen de la AI a partir de secuencias de cine-RM mediante el método de Simpson, nos permite obtener un tamaño más real y exacto en cada paciente, tanto durante la sístole como durante la diástole auriculares. Hasta la fecha, sólo tenemos conocimiento de una reciente publicación de 2011, en la que haya estudiado los volúmenes telesistólico y telediastólico, medidos mediante secuencias de cine-RM, como posibles predictores del resultado de la ablación²³⁴. Sin embargo, el hallazgo de que tanto los volúmenes telesistólico y telediastólico pre-ablación como los post-ablación puedan

emplearse como factores predictores del resultado de la ablación no había sido comunicado, hasta la fecha, anteriormente en ningún estudio.

En los modelos finales de nuestros análisis multivariados encontramos, dentro del conjunto de variables que mejor predicen la aparición de recurrencia de FA, junto con los volúmenes auriculares, el sexo (mujer) y la HTA. Como se ha mencionado anteriormente, Berruezo y cols.²³⁶ sí encuentran, aunque en pacientes evaluados mediante ecocardiografía, que la HTA es un predictor independiente del resultado de la ablación. El sexo, en cambio, es una variable no descrita, hasta la fecha, como predictora del resultado de la ablación.

La identificación de predictores independientes del resultado de la ablación puede contribuir a seleccionar a los pacientes según la probabilidad de éxito del procedimiento, pudiendo dotar de mayor información al electrofisiólogo cardiaco a la hora de explicar al paciente el riesgo-beneficio del mismo. Así, la ablación de venas pulmonares por radiofrecuencia podría ofrecerse como tratamiento de primera opción a aquellos pacientes con FA sintomática que presenten mayor probabilidad de éxito. Según nuestros resultados, estos pacientes serían hombres, no hipertensos y con un tamaño de AI pequeño.

De estos datos podemos deducir que el adecuado tratamiento y control de la HTA es importante para que estos pacientes tengan una mayor probabilidad de éxito en la eliminación de la FA mediante la ablación de venas pulmonares. Así mismo, es importante evitar mantener en el tiempo el efecto remodelador de la FA sobre la AI con la finalidad de realizar el procedimiento en aurículas no muy dilatadas, cuando existe una mayor probabilidad de éxito del procedimiento lo que conlleva no sólo la eliminación de la FA sino un proceso de remodelado inverso en la AI que contribuirá a la restauración de la función normal del miocardio auricular.

Limitaciones del estudio

En los estudios de angio-RM la identificación del *ostium* ha sido dificultosa en los estudios de baja calidad y en aquellos casos en los que no había un claro punto de inflexión entre la pared de la vena pulmonar y la de la AI. La dificultad para identificar el *ostium* en los casos

en los que la transición entre la vena y la AI es muy progresiva se describe previamente en la literatura y ocurre incluso en el estudio anatómo-patológico^{130,168,174}. Debido a que tanto la medición de los *ostia* tras la ablación como la remediación de los *ostia* que se realizó para estudiar la variabilidad intraobservador se realizaron de forma independiente y ciega respecto a los estudios pre-ablación y a la primera medición respectivamente, la medida del *ostium* podría no haberse tomado exactamente en la misma localización. No obstante, puede que el hecho de que las medidas repetidas hayan sido realizadas por el único criterio de un solo observador contribuya a mermar este posible error de medida que, en cualquier caso, sería de escasos mm y probablemente ya esté considerado dentro de la variabilidad intraobservador que calculamos.

La angio-RM tiene una resolución espacial inferior a la TC multidetector con contraste yodado, que puede ser más eficaz en la demostración anatómica de la AI y en la medición de los diámetros y áreas de los ostium de las venas pulmonares. Sin embargo, la RM no emplea radiaciones ionizantes, lo que es ventajoso para el seguimiento de los pacientes; además pueden medirse los volúmenes auriculares telediastólico y telesistólico y la función auricular izquierda mediante secuencias cine-RM.

La medición semiautomática de los volúmenes telesistólico y telediastólico auricular se realizó en 65 de los 80 pacientes de la muestra. El motivo por el que se descartó a 15 pacientes en su evaluación fue la ausencia de imágenes de calidad y/o presencia de FA en el momento del estudio, ya sea en el estudio pre-ablación o en el post-ablación. Los movimientos involuntarios del paciente, una técnica deficiente o la presencia de FA contribuyen a una mala calidad del estudio. La presencia de arritmia durante la adquisición de las imágenes artefactúa el estudio debido a que el proceso de adquisición de los datos que tiene lugar tras cada pico R del electrocardiograma, asume un ritmo regular de manera que un latido precoz conlleva, para el sistema, la superposición de datos de la sístole y de la diástole, lo que se traduce en una imagen de mala calidad.

El periodo de tiempo transcurrido entre la ablación y el estudio de RM de control fue de 95 días (P₂₅-P₇₅: 90-104). Las mediciones realizadas en los estudios de RM post-ablación podrían variar en una evaluación a más largo plazo.¹⁴⁰

Conclusiones

1. La angio-RM con contraste de gadolinio intravenoso es una técnica de imagen muy útil en la evaluación de las venas pulmonares antes de realizar el procedimiento de ablación de FA dado que proporciona una información cuantitativa morfométrica, incluyendo número, tamaño, morfología y angulación de las venas. Además proporciona una información fundamental para el electrofisiólogo cardíaco ya que permite no sólo realizar una adecuada selección de los catéteres a utilizar sino que, mediante su integración con los mapas electroanatómicos, permite localizar los *ostia* de las venas pulmonares y asegurarse de que sean evaluados y tratados durante el procedimiento.

2. La angio-RM con contraste de gadolinio intravenoso y la cine-RM permiten evaluar cambios en el tamaño y morfología de las venas pulmonares, proporcionan una información cuantitativa de la frecuencia y severidad de las estenosis de venas pulmonares y son útiles para valorar cambios en los volúmenes y función de la AI tras el procedimiento.

3. Los pacientes con FA persistente presentan venas de mayor tamaño que los que padecen FA paroxística pero esto no es debido a un efecto directo del tipo de FA sino a que los primeros tienen mayores volúmenes auriculares, lo que traduce la existencia de un remodelado auricular más intenso en estos pacientes.

4. Tras la ablación existe una disminución del tamaño de los *ostia* de las venas pulmonares detectándose algún grado de estenosis en menos de un tercio de los pacientes sometidos al procedimiento en nuestro centro. La mayoría son leves, siendo las estenosis severas excepcionales.

5. Los pacientes de más edad, aquellos con venas de mayor tamaño y las venas inferiores izquierdas tienen mayor probabilidad de desarrollar estenosis tras la ablación.

6. Mediante cine-RM se demuestra que tras el procedimiento de ablación se produce una reducción del volumen telesistólico y telediastólico de la AI y una mejoría de su contractilidad, independientemente del resultado “a largo plazo” de la ablación.

7. En la reducción del tamaño de las venas pulmonares y de la AI post-ablación probablemente intervienen tanto el proceso de remodelado inverso que tiene lugar al disminuir la carga arrítmica como el desarrollo de cicatrización con fibrosis.

8. Ninguna variable anatómica relacionada con las venas pulmonares ha demostrado ser predictora independiente del resultado de la ablación.

9. Los volúmenes telesistólico y telediastólico de la AI medidos con cine-RM, tanto pre como post-ablación, el sexo femenino y la HTA son factores predictores independientes del resultado de la ablación de FA.

Lista de abreviaturas

AI: aurícula izquierda
 AP: anteroposterior
 ECG: electrocardiograma
 FA: fibrilación auricular
 FAA: fármacos antiarrítmicos
 FE: fracción de eyección
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 FIESTA: fast imaging employing steady state acquisition
 FSPGR: fast spoiled gradient echo
 HTA: hipertensión arterial
 ICC: coeficiente de correlación intraclase
 ICT: istmo cavo-tricuspídeo
 L: longitudinal
 MIP: maximum intensity projection
 MPVR: multi-projection volume reconstruction
 RM: resonancia magnética
 SPGR: spoiled gradient echo
 SSFP: steady state free precession
 T: transversal
 TC: tomografía computarizada
 TCI: tronco común izquierdo
 TOF: time of flight
 VCS: vena cava superior
 VID: vena pulmonar inferior derecha
 VII: vena pulmonar inferior izquierda
 VLMD: vena independiente para el lóbulo medio derecho
 VSD: vena pulmonar superior derecha
 VSI: vena pulmonar superior izquierda

Referencias

1. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006 Sep;8(9):651-745.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De CR, De SJ, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010 Oct;31(19):2369-429.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 May;285(18):2370-5.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006 Jul;114(2):119-25.
5. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart* 2007 May;93(5):542-3.
6. Moro SC, Hernandez-Madrid A. [Atrial fibrillation: are we faced with an epidemic?]. *Rev Esp Cardiol* 2009 Jan;62(1):10-4.
7. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJ. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland. *Heart* 2007 May;93(5):606-12.
8. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Aug;110(9):1042-6.

9. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van HG, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006 Apr;27(8):949-53.
10. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009 Dec;104(11):1534-9.
11. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001 Nov;86(5):516-21.
12. Candel FJ, Matesanz M, Cogolludo F, Candel I, Mora C, Bescos T, Martin M, Costa I. [Prevalence of atrial fibrillation and related factors in a population in the centre Madrid]. *An Med Interna* 2004 Oct;21(10):477-82.
13. Cea-Calvo L, Redon J, Lozano JV, Fernandez-Perez C, Marti-Canales JC, Listerri JL, Gonzalez-Esteban J, Aznar J. [Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]. *Rev Esp Cardiol* 2007 Jun;60(6):616-24.
14. Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR, Alegria EE, Gonzalez M, I, Listerri JL. [Permanent atrial fibrillation in heart disease in Spain. The CARDIOTENS study 1999]. *Rev Esp Cardiol* 2002 Sep;55(9):943-52.
15. Vazquez Ruiz de CE, Munoz BJ, Lozano CC, Ramirez MA, Guzman HM, Tarabini CA, Fajardo PA, Jimenez AB, Armenteros Lechuga JB, Pagola VC. [Analysis of the frequency of cardiac arrhythmias and conduction disturbances from a health-care perspective]. *Rev Esp Cardiol* 2005 Jun;58(6):657-65.
16. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002 Mar;143(3):519-27.
17. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000 Mar;101(9):969-74.
18. Coromilas J. Obesity and atrial fibrillation: is one epidemic feeding the other? *JAMA* 2004 Nov;292(20):2519-20.
19. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005 May;118(5):489-95.
20. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 Nov;292(20):2471-7.
21. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German

- Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009 Apr;11(4):423-34.
22. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005 Nov;26(22):2422-34.
 23. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):230-68.
 24. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006 Apr;113(14):1807-16.
 25. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, Wiswedel I, Rohl FW, Wolke C, Bergmann S, Bramlage P, Ravens U, Lendeckel U. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J* 2009 Jun;30(11):1411-20.
 26. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004 Jun;291(23):2851-5.
 27. Benito B, Brugada R, Brugada J. La fibrilación auricular familiar. En: Mont L, Pérez-Villacastin J. Fibrilación y flutter auricular. Avances en fisiopatología y tratamiento. Primera ed. Barcelona: ICG Marge, SL; 2007. p 73-81.
 28. Hodgson-Zingman DM, Karst ML, Zingman LV, Heublein DM, Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, de AM, Burnett JC, Jr., Olson TM. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008 Jul;359(2):158-65.
 29. Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005 Jan;293(4):447-54.
 30. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, Jin HW, Sun H, Su XY, Zhuang QN, Yang YQ, Li YB, Liu Y, Xu HJ, Li XF, Ma N, Mou CP, Chen Z, Barhanin J, Huang W. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003 Jan;299(5604):251-4.
 31. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U,

- Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009 Dec;30(24):2969-77c.
32. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyrnes A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009 Aug;41(8):876-8.
 33. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de VM, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med (Berl)* 2005 Jan;83(1):79-83.
 34. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC, Cleutjens JP, Bohnemeier H, Tian XL, Schunkert H, Crijns HJ, Paul M, Pinto YM. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004 Nov;110(19):3129-35.
 35. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 Jun;9(6):612-7.
 36. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011 Jan;91(1):265-325.
 37. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002 May;54(2):230-46.
 38. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996 Oct;94(7):1600-6.
 39. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002 Jan;415(6868):219-26.
 40. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997 Oct;81(4):512-25.
 41. Raitt MH, Kusumoto W, Giraud G, McAnulty JH. Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 May;15(5):507-12.

42. Yu WC, Lee SH, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res* 1999 May;42(2):470-6.
43. SCHERF D. Studies on auricular tachycardia caused by aconitine administration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1947 Feb;64(2):233-9.
44. MOE GK, ABILDSKOV JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959 Jul;58(1):59-70.
45. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999 Nov;100(18):1879-86.
46. Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature* 1981 Dec;294(5841):582-4.
47. Spach MS, Barr RC, Jewett PH. Spread of excitation from the atrium into thoracic veins in human beings and dogs. *Am J Cardiol* 1972 Dec;30(8):844-54.
48. Zipes DP, Knope RF. Electrical properties of the thoracic veins. *Am J Cardiol* 1972 Mar;29(3):372-6.
49. Jais P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le MP, Clementy J, Haissaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002 Nov;106(19):2479-85.
50. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Jul;26(7 Pt 2):1631-5.
51. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le MA, Le MP, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998 Sep;339(10):659-66.
52. Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, Shah DC, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation* 2004 Feb;109(7):828-32.
53. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997 Feb;95(3):572-6.
54. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003 Jul;107(25):3176-83.

55. Schmitt C, Ndrepepa G, Weber S, Schmieder S, Weyerbrock S, Schneider M, Karch MR, Deisenhofer I, Schreieck J, Zrenner B, Schomig A. Biatrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002 Jun;89(12):1381-7.
56. Schwartzman D, Bazaz R, Nosbisch J. Common left pulmonary vein: a consistent source of arrhythmogenic atrial ectopy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 May;15(5):560-6.
57. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000 Jul;102(1):67-74.
58. Li Z, Hertervig E, Yuan S, Yang Y, Lin Z, Olsson SB. Dispersion of atrial repolarization in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2001 Oct;3(4):285-91.
59. Nakao K, Seto S, Ueyama C, Matsuo K, Komiya N, Isomoto S, Yano K. Extended distribution of prolonged and fractionated right atrial electrograms predicts development of chronic atrial fibrillation in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 Oct;13(10):996-1002.
60. O'Donnell D, Furniss SS, Bourke JP. Paroxysmal cycle length shortening in the pulmonary veins during atrial fibrillation correlates with arrhythmogenic triggering foci in sinus rhythm. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 Feb;13(2):124-8.
61. Ramanna H, Hauer RN, Wittkamp FH, de Bakker JM, Wever EF, Elvan A, Robles De Medina EO. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation. *Circulation* 2000 Mar;101(9):995-1001.
62. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jun;45(11):1832-9.
63. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003 Mar;107(10):1440-6.
64. Elvan A, Pride HP, Eble JN, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs. *Circulation* 1995 Apr;91(8):2235-44.
65. Chiou CW, Zipes DP. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation. *Circulation* 1998 Jul;98(4):360-8.

66. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Yu L, Guo JH, Niu G, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res* 2009 Nov;84(2):245-52.
67. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004 Jan;109(3):327-34.
68. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, Tracy RP, Van Wagoner DR, Psaty BM, Lauer MS, Chung MK. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003 Dec;108(24):3006-10.
69. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, Van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001 Dec;104(24):2886-91.
70. Sata N, Hamada N, Horinouchi T, Amitani S, Yamashita T, Moriyama Y, Miyahara K. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? *Jpn Heart J* 2004 May;45(3):441-5.
71. White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982 Aug;51(2):205-15.
72. Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Lozinsky I, Gunther J, Scholz H. Mechanically induced potentials in atrial fibroblasts from rat hearts are sensitive to hypoxia/reoxygenation. *Pflugers Arch* 2003 May;446(2):169-74.
73. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. En: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 1661.
74. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986 Mar;57(8):563-70.
75. van den Berg MP, Tuinenburg AE, van Veldhuisen DJ, de Kam PJ, Crijns HJ. Cardioversion of atrial fibrillation in the setting of mild to moderate heart failure. *Int J Cardiol* 1998 Jan;63(1):63-70.
76. Wichmann J, Ertl G, Hohne W, Schweisfurth H, Wernze H, Kochsiek K. Alpha-receptor restriction of coronary blood flow during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1983 Oct;52(7):887-92.
77. Kochiadakis GE, Skolidis EI, Kalebubas MD, Igoumenidis NE, Chrysostomakis SI, Kanoupakis EM, Simantirakis EN, Vardas PE. Effect of acute atrial fibrillation on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in humans. *Eur Heart J* 2002 May;23(9):734-41.

78. Bogousslavsky J, Van MG, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990 Jul;40(7):1046-50.
79. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993 Jan;43(1):32-6.
80. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD, Cohen GI, Pearce GL, Salcedo EE, Klein AL. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993 Nov;22(5):1359-66.
81. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989 Mar;13(3):617-23.
82. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997 May;77(5):407-11.
83. Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996 Apr;131(4):724-30.
84. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, Beevers DG. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation* 1996 Aug;94(3):425-31.
85. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996 Feb;75(2):219-23.
86. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 Jan;373(9658):155-66.
87. Marin F, Roldan V, Climent VE, Ibanez A, Garcia A, Marco P, Sogorb F, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 2004 Oct;90(10):1162-6.
88. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007 Jun;115(24):3050-6.
89. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for

- trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007 Nov;9(11):1006-23.
90. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm* 2007 Mar;4(3 Suppl):S1-S6.
 91. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995 Mar;155(5):469-73.
 92. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987 Mar;1(8532):526-9.
 93. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994 Aug;74(3):236-41.
 94. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008 Jan;92(1):17-40, ix.
 95. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995 May;98(5):476-84.
 96. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999 Jun;99(23):3028-35.
 97. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987 Sep;147(9):1561-4.
 98. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008 Sep;29(17):2125-32.
 99. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991 Aug;22(8):983-8.
 100. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003 Jun;107(23):2920-5.
 101. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006 May;119(5):448-19.

102. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008 Feb;99(2):295-304.
103. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun;285(22):2864-70.
104. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010 Feb;137(2):263-72.
105. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996 Sep;28(3):700-6.
106. Manios EG, Mavrakakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003 Jan;17(1):31-9.
107. Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999 Jun;340(24):1849-54.
108. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Apr;101(4):569-83.
109. Cox JL, Jaquiss RD, Schuessler RB, Boineau JP. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze III procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995 Aug;110(2):485-95.
110. Damiano RJ, Jr., Gaynor SL, Bailey M, Prasad S, Cox JL, Boineau JP, Schuessler RP. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Dec;126(6):2016-21.
111. Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004 Feb;22(1):147-57.
112. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation

- developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007 Jun;9(6):335-79.
113. Diaz-Infante E, Macias-Gallego A, Garcia-Bolao I. Spanish Catheter Ablation Registry. 9th Report of the Spanish Society Of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2009). *Rev Esp Cardiol* 2010 Nov;63(11):1329-39.
 114. Perez-Castellano N, Almendral J, Villacastin J, Arenal A, Gonzalez S, Moreno J, Ortiz M, Torrecilla E, Macaya C. Usefulness of paced activation sequence mapping in catheter ablation of accessory pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 Aug;13(8):750-6.
 115. Haissaguerre M, Sanders P, Hocini M, Jais P, Clementy J. Pulmonary veins in the substrate for atrial fibrillation: the "venous wave" hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun;43(12):2290-2.
 116. Kumagai K, Yasuda T, Tojo H, Noguchi H, Matsumoto N, Nakashima H, Gondo N, Saku K. Role of rapid focal activation in the maintenance of atrial fibrillation originating from the pulmonary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000 Nov;23(11 Pt 2):1823-7.
 117. Verma A, Natale A. Should atrial fibrillation ablation be considered first-line therapy for some patients? Why atrial fibrillation ablation should be considered first-line therapy for some patients. *Circulation* 2005 Aug;112(8):1214-22.
 118. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005 Jun;293(21):2634-40.
 119. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004 Dec;351(23):2373-83.
 120. Khan MN, Jais P, Cummings J, Di BL, Sanders P, Martin DO, Kautzner J, Hao S, Themistoclakis S, Fanelli R, Potenza D, Massaro R, Wazni O, Schweikert R, Saliba W, Wang P, Al-Ahmad A, Beheiry S, Santarelli P, Starling RC, Dello RA, Pelargonio G, Brachmann J, Schibgilla V, Bonso A, Casella M, Raviele A, Haissaguerre M, Natale A. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008 Oct;359(17):1778-85.
 121. Isa-Param R, Perez-Castellano N, Villacastin J, Moreno J, Salinas J, Alonso R, Ruiz E, Doblado M, Morales R, Macaya C. [Inducibility of atrial arrhythmias after adenosine and

- isoproterenol infusion in patients referred for atrial fibrillation ablation]. *Rev Esp Cardiol* 2006 Jun;59(6):559-66.
122. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Huang JL, Lee KT, Chen YJ, Cheng JJ, Chen SA. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005 Sep;46(6):1054-9.
 123. Marchlinski FE, Callans D, Dixit S, Gerstenfeld EP, Rho R, Ren JF, Zado E. Efficacy and safety of targeted focal ablation versus PV isolation assisted by magnetic electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Apr;14(4):358-65.
 124. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000 Mar;101(12):1409-17.
 125. Kok LC, Everett TH, Akar JG, Haines DE. Effect of heating on pulmonary veins: how to avoid pulmonary vein stenosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Mar;14(3):250-4.
 126. Pérez-Castellano N, Pérez-Villacastín J. Ablación de la fibrilación auricular. En: Sociedad Española de Cardiología. Arritmias: manejo práctico. Acción Médica Grupo; 2007. p 269.
 127. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000 Nov;102(20):2463-5.
 128. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999 Nov;10(11):1525-33.
 129. Alonso González R, Pérez Castellano N, Perez Villacastín J, Isa Param R, Ruiz Hernández E, Salinas Arce J. Curva de aprendizaje de la ablación de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(Supl 1):48.
 130. Perez-Castellano N, Villacastin J, Moreno J, Rodriguez A, Moreno M, Conde A, Morales R, Macaya C. Errors in pulmonary vein identification and ostia location in the absence of pulmonary vein imaging. *Heart Rhythm* 2005 Oct;2(10):1082-9.
 131. Gerstenfeld EP, Callans DJ, Dixit S, Zado E, Marchlinski FE. Incidence and location of focal atrial fibrillation triggers in patients undergoing repeat pulmonary vein isolation: implications for ablation strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Jul;14(7):685-90.
 132. Nanthakumar K, Plumb VJ, Epstein AE, Veenhuyzen GD, Link D, Kay GN. Resumption of electrical conduction in previously isolated pulmonary veins: rationale for a different strategy? *Circulation* 2004 Mar;109(10):1226-9.
 133. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of

- paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999 Sep;100(11):1203-8.
134. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000 Nov;102(21):2619-28.
 135. Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F, Jr., Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003 Nov;108(19):2355-60.
 136. Konings KT, Smeets JL, Penn OC, Wellens HJ, Allessie MA. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1997 Mar;95(5):1231-41.
 137. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun;43(11):2044-53.
 138. Oral H, Chugh A, Good E, Igic P, Elmouchi D, Tschopp DR, Reich SS, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. Randomized comparison of encircling and nonencircling left atrial ablation for chronic atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2005 Nov;2(11):1165-72.
 139. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Feb;3(1):32-8.
 140. Arentz T, Jander N, von RJ, Blum T, Furmaier R, Gornandt L, Josef NF, Kalusche D. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003 May;24(10):963-9.
 141. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998 Oct;98(17):1769-75.
 142. Saad EB, Marrouche NF, Saad CP, Ha E, Bash D, White RD, Rhodes J, Prieto L, Martin DO, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation: emergence of a new clinical syndrome. *Ann Intern Med* 2003 Apr;138(8):634-8.
 143. Saad EB, Rossillo A, Saad CP, Martin DO, Bhargava M, Erciyes D, Bash D, Williams-Andrews M, Beheiry S, Marrouche NF, Adams J, Pisano E, Fanelli R, Potenza D, Raviele A, Bonso A, Themistoclakis S, Brachmann J, Saliba WI, Schweikert RA, Natale A. Pulmonary vein stenosis after radiofrequency ablation of atrial fibrillation: functional characterization, evolution, and influence of the ablation strategy. *Circulation* 2003 Dec;108(25):3102-7.

144. Taylor GW, Kay GN, Zheng X, Bishop S, Ideker RE. Pathological effects of extensive radiofrequency energy applications in the pulmonary veins in dogs. *Circulation* 2000 Apr;101(14):1736-42.
145. Holmes DR, Jr., Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv* 2009 Apr;2(4):267-76.
146. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005 Mar;111(9):1100-5.
147. Barrett CD, Di BL, Natale A. How to identify and treat patient with pulmonary vein stenosis post atrial fibrillation ablation. *Curr Opin Cardiol* 2009 Jan;24(1):42-9.
148. Pérez Castellano N, del Barrio Mantecas A, Setién Dodero F, To Martínez J, García Quintanilla J. Sistemas de imagen y navegadores en electrofisiología. En: *Manual de arritmias y electrofisiología cardíaca*. Barcelona: Pulso Ediciones; 2010. p 40-50.
149. Packer DL. Three-dimensional mapping in interventional electrophysiology: techniques and technology. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 Oct;16(10):1110-6.
150. Isa PR, Perez-Castellano N, Villacastin J, Moreno J, Ruiz E, Solis J. [Optimized transseptal approach for left ventricular tachycardia ablation in a patient with a mechanical prosthetic aortic valve]. *Rev Esp Cardiol* 2005 Jun;58(6):756-8.
151. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, Kottkamp H. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005 Jul;112(3):307-13.
152. Oral H, Veerareddy S, Good E, Hall B, Cheung P, Tamirisa K, Han J, Fortino J, Chugh A, Bogun F, Pelosi F, Jr., Morady F. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Aug;15(8):920-4.
153. Kruger RA, Mistretta CA, Crummy AB, Sackett JF, Goodsitt MM, Riederer SJ, Houk TL, Shaw CG, Fleming D. Digital K-edge subtraction radiography. *Radiology* 1977 Oct;125(1):243-5.
154. Oleaga L. Corazón: lo que el radiólogo debe conocer. En: *Sociedad Española de Radiología Médica (Monografías). Imagen cardiovascular avanzada: RM y TC*. Editorial Médica Panamericana; 2004. p 2.
155. Lee V. Overview of MRI and Basic Principles. En: *Cardiovascular MRI: physical principles to practical protocols*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 12.
156. Lee VS. RF excitation and signal generation. En: *Cardiovascular MRI: physical principles to practical protocols*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 31.

157. Prince MR, Yucel EK, Kaufman JA, Harrison DC, Geller SC. Dynamic gadolinium-enhanced three-dimensional abdominal MR arteriography. *J Magn Reson Imaging* 1993 Nov;3(6):877-81.
158. Levy RA, Prince MR. Arterial-phase three-dimensional contrast-enhanced MR angiography of the carotid arteries. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Jul;167(1):211-5.
159. Maki JH, Prince MR, Londy FJ, Chenevert TL. The effects of time varying intravascular signal intensity and k-space acquisition order on three-dimensional MR angiography image quality. *J Magn Reson Imaging* 1996 Jul;6(4):642-51.
160. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Wakefield TW, Messina LM, Zelenock GB, Jacoby WT, Marx MV, Williams DM, Cho KJ. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1995 Apr;21(4):656-69.
161. Prince MR, Narasimham DL, Jacoby WT, Williams DM, Cho KJ, Marx MV, Deeb GM. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of the thoracic aorta. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Jun;166(6):1387-97.
162. Bass JC, Prince MR, Londy FJ, Chenevert TL. Effect of gadolinium on phase-contrast MR angiography of the renal arteries. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Jan;168(1):261-6.
163. Ferreiros J, Mendez R, Jorquera M, Gallego J, Lezana A, Prats D, Pedrosa CS. Using gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography to assess arterial inflow stenosis after kidney transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1999 Mar;172(3):751-7.
164. Rodríguez García E, Soler Fernández R. Estudio cardíaco con RM: morfología y función. En: Sociedad Española de Radiología Médica (Monografías). Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p 12-4.
165. Bluemke DA, Boxerman JL, Atalar E, McVeigh ER. Segmented K-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 1. Principles and technique. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Aug;169(2):395-400.
166. Lee VS. ECG gating. En: Cardiovascular MRI: physical principles to practical protocols. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p 263.
167. Ho SY, Sanchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat* 2009 Jan;22(1):52-63.
168. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart* 2001 Sep;86(3):265-70.
169. Perez-Castellano N, Villacastin J, Salinas J, Vega M, Moreno J, Doblado M, Ruiz E, Macaya C. Epicardial connections between the pulmonary veins and left atrium: relevance for atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 Feb;22(2):149-59.

170. Cabrera JA, Ho SY, Climent V, Fuertes B, Murillo M, Sanchez-Quintana D. Morphological evidence of muscular connections between contiguous pulmonary venous orifices: relevance of the interpulmonary isthmus for catheter ablation in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009 Aug;6(8):1192-8.
171. Anderson RH, Ho SY, Smith A, Becker AE. The internodal atrial myocardium. *Anat Rec* 1981 Sep;201(1):75-82.
172. Janse MJ, Anderson RH, McGuire MA, Ho SY. "AV nodal" reentry: Part I: "AV nodal" reentry revisited. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993 Oct;4(5):561-72.
173. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AW, Davies DW, Peters NS. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation* 2003 Feb;107(5):733-9.
174. Mansour M, Holmvang G, Sosnovik D, Migrino R, Abbata S, Ruskin J, Keane D. Assessment of pulmonary vein anatomic variability by magnetic resonance imaging: implications for catheter ablation techniques for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Apr;15(4):387-93.
175. Schmidt B, Ernst S, Ouyang F, Chun KR, Broemel T, Bansch D, Kuck KH, Antz M. External and endoluminal analysis of left atrial anatomy and the pulmonary veins in three-dimensional reconstructions of magnetic resonance angiography: the full insight from inside. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Sep;17(9):957-64.
176. Wongcharoen W, Tsao HM, Wu MH, Tai CT, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, Chen YJ, Sheu MH, Chang CY, Chen SA. Morphologic characteristics of the left atrial appendage, roof, and septum: implications for the ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Sep;17(9):951-6.
177. Takahashi Y, Sanders P, Rotter M, Haissaguerre M. Disconnection of the left atrial appendage for elimination of foci maintaining atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 Aug;16(8):917-9.
178. Wolf RK, Schneeberger EW, Osterday R, Miller D, Merrill W, Flege JB, Jr., Gillinov AM. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Sep;130(3):797-802.
179. den Uijl DW, Tops LF, Delgado V, Schuijff JD, Kroft LJ, de RA, Boersma E, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of pulmonary vein anatomy and left atrial dimensions on outcome of circumferential radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011 Jan;107(2):243-9.
180. Kim YH, Marom EM, Herndon JE, McAdams HP. Pulmonary vein diameter, cross-sectional area, and shape: CT analysis. *Radiology* 2005 Apr;235(1):43-9.
181. Schwartzman D, Lacomis J, Wigginton WG. Characterization of left atrium and distal pulmonary vein morphology using multidimensional computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2003 Apr;41(8):1349-57.

182. Wittkamp FH, Vonken EJ, Derksen R, Loh P, Velthuis B, Wever EF, Boersma LV, Rensing BJ, Cramer MJ. Pulmonary vein ostium geometry: analysis by magnetic resonance angiography. *Circulation* 2003 Jan;107(1):21-3.
183. Carreras F, Guillaumet E, Pujadas S, Lopez-Salguero R, Liger C, Leta R, Pons-Llado G. [Morphologic study of the pulmonary veins by magnetic resonance angiography]. *Rev Esp Cardiol* 2005 Oct;58(10):1226-9.
184. Anselmino M, Blandino A, Beninati S, Rovera C, Boffano C, Belletti M, Caponi D, Scaglione M, Cesarani F, Gaita F. Morphologic analysis of left atrial anatomy by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation: a large single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 Jan;22(1):1-7.
185. Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003 Apr;107(15):2004-10.
186. van der Voort PH, van den Bosch H, Post JC, Meijer A. Determination of the spatial orientation and shape of pulmonary vein ostia by contrast-enhanced magnetic resonance angiography. *Europace* 2006 Jan;8(1):1-6.
187. de Caralt TM, Perea RJ, Mont L. [Heart-rate disorders: a challenge for the radiologist]. *Radiologia* 2007 Jul;49(4):227-35.
188. Marom EM, Herndon JE, Kim YH, McAdams HP. Variations in pulmonary venous drainage to the left atrium: implications for radiofrequency ablation. *Radiology* 2004 Mar;230(3):824-9.
189. Tsao HM, Wu MH, Yu WC, Tai CT, Lin YK, Hsieh MH, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Role of right middle pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 Dec;12(12):1353-7.
190. Perez-Lugones A, Schwartzman PR, Schweikert R, Tchou PJ, Saliba W, Marrouche NF, Castle LW, White RD, Natale A. Three-dimensional reconstruction of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and controls: morphological characteristics of different veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Jan;26(1 Pt 1):8-15.
191. Wood MA, Wittkamp M, Henry D, Martin R, Nixon JV, Shepard RK, Ellenbogen KA. A comparison of pulmonary vein ostial anatomy by computerized tomography, echocardiography, and venography in patients with atrial fibrillation having radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 2004 Jan;93(1):49-53.
192. Ghaye B, Szapiro D, Dacher JN, Rodriguez LM, Timmermans C, Devillers D, Dondelinger RF. Percutaneous ablation for atrial fibrillation: the role of cross-sectional imaging. *Radiographics* 2003 Oct;23 Spec No:S19-S33.

193. Anselme F, Gahide G, Savoure A, Gerbaud E, Mabru M, Cribier A, Dacher JN. MR evaluation of pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Radiol* 2006 Nov;16(11):2505-11.
194. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep;42(6):1108-14.
195. Vasamreddy CR, Jayam V, Lickfett L, Nasir K, Bradley DJ, Eldadah Z, Dickfeld T, Donahue K, Halperin HS, Berger R, Calkins H. Technique and results of pulmonary vein angiography in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 Jan;15(1):21-6.
196. Cabrera JA, Sanchez-Quintana D, Farre J, Navarro F, Rubio JM, Cabestrero F, Anderson RH, Ho SY. Ultrasonic characterization of the pulmonary venous wall: echographic and histological correlation. *Circulation* 2002 Aug;106(8):968-73.
197. Jongbloed MR, Dirksen MS, Bax JJ, Boersma E, Geleijns K, Lamb HJ, van der Wall EE, de RA, Schalij MJ. Atrial fibrillation: multi-detector row CT of pulmonary vein anatomy prior to radiofrequency catheter ablation--initial experience. *Radiology* 2005 Mar;234(3):702-9.
198. Mangrum JM, Mounsey JP, Kok LC, DiMarco JP, Haines DE. Intracardiac echocardiography-guided, anatomically based radiofrequency ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun;39(12):1964-72.
199. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Boersma LV. Pulmonary vein anatomy and long-term outcome after multi-electrode pulmonary vein isolation with phased radiofrequency energy for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2011 Jul.
200. Scharf C, Sneider M, Case I, Chugh A, Lai SW, Pelosi F, Jr., Knight BP, Kazerooni E, Morady F, Oral H. Anatomy of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation and effects of segmental ostial ablation analyzed by computed tomography. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Feb;14(2):150-5.
201. Nakashima H, Kumagai K, Noguchi H, Tojo H, Yasuda T, Saku K. Evaluation of the recurrence of atrial fibrillation after pulmonary venous ablation. *J Cardiol* 2002 Sep;40(3):87-94.
202. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F, Jr., Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002 Mar;105(9):1077-81.
203. Weiss C, Willems S, Risius T, Hoffmann M, Ventura R, Meinertz T. Functional disconnection of arrhythmogenic pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation guided by combined electroanatomical (CARTO) and conventional mapping. *J Interv Card Electrophysiol* 2002 Jul;6(3):267-75.

204. Dill T, Neumann T, Ekin O, Breidenbach C, John A, Erdogan A, Bachmann G, Hamm CW, Pitschner HF. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003 Feb;107(6):845-50.
205. Perez-Castellano N, Martín Garre S, Vega M. Tamaño y morfología de las venas pulmonares en pacientes con fibrilación auricular: factores determinantes y relevancia práctica. Póster presentado en el Congreso de las enfermedades cardiovasculares, 2007, Madrid, España.
206. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Di GC, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001 Nov;104(21):2539-44.
207. Niinuma H, George RT, Arbab-Zadeh A, Lima JA, Henrikson CA. Imaging of pulmonary veins during catheter ablation for atrial fibrillation: the role of multi-slice computed tomography. *Europace* 2008 Nov;10 Suppl 3:iii14-iii21.
208. Packer DL, Keelan P, Munger TM, Breen JF, Asirvatham S, Peterson LA, Monahan KH, Hauser MF, Chandrasekaran K, Sinak LJ, Holmes DR, Jr. Clinical presentation, investigation, and management of pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2005 Feb;111(5):546-54.
209. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, Dalal D, Dickfeld T, Eldadah Z, Meininger G, Halperin HR, Berger R, Bluemke DA, Calkins H. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005 Aug;16(8):845-52.
210. Tintera J, Porod V, Cihak R, Mlcochova H, Rolencova E, Fendrych P, Kautzner J. Assessment of pulmonary venous stenosis after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation by magnetic resonance angiography: A comparison of linear and cross-sectional area measurements. *Eur Radiol* 2006 Dec;16(12):2757-67.
211. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, Bottoni N, Carreras G, Coro L, Turco P, Mantica M, Stabile G. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007 Oct;4(10):1265-71.
212. Martinek M, Nesser HJ, Aichinger J, Boehm G, Purerfellner H. Impact of integration of multislice computed tomography imaging into three-dimensional electroanatomic mapping on clinical outcomes, safety, and efficacy using radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007 Oct;30(10):1215-23.
213. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G,

- Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003 Jul;42(2):185-97.
214. Saad EB, Cole CR, Marrouche NF, Dresing TJ, Perez-Lugones A, Saliba WJ, Schweikert RA, Klein A, Rodriguez L, Grimm R, Tchou P, Natale A. Use of intracardiac echocardiography for prediction of chronic pulmonary vein stenosis after ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002 Oct;13(10):986-9.
215. Purerfellner H, Cihal R, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ. Pulmonary vein stenosis by ostial irrigated-tip ablation: incidence, time course, and prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 Feb;14(2):158-64.
216. Ueda M, Tada H, Kurosaki K, Itoi K, Koyama K, Naito S, Ito S, Komuro I, Oshima S, Taniguchi K. Pulmonary vein morphology before and after segmental isolation in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005 Sep;28(9):944-53.
217. Hof IE, Velthuis BK, Chaldoupi SM, Wittkamp FH, van Driel VJ, van der Heijden JF, Cramer MJ, Meine M, Hauer RN, Loh P. Pulmonary vein antrum isolation leads to a significant decrease of left atrial size. *Europace* 2011 Mar;13(3):371-5.
218. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005 Oct;112(14):2089-95.
219. Delgado V, Vidal B, Sitges M, Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Azqueta M, Pare C, Brugada J. Fate of left atrial function as determined by real-time three-dimensional echocardiography study after radiofrequency catheter ablation for the treatment of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008 May;101(9):1285-90.
220. Jayam VK, Dong J, Vasamreddy CR, Lickfett L, Kato R, Dickfeld T, Eldadah Z, Dalal D, Blumke DA, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Atrial volume reduction following catheter ablation of atrial fibrillation and relation to reduction in pulmonary vein size: an evaluation using magnetic resonance angiography. *J Interv Card Electrophysiol* 2005 Jul;13(2):107-14.
221. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Han J, Tamirisa K, Bogun F, Pelosi F, Jr., Kazerouni E, Morady F, Oral H. Effects of left atrial ablation of atrial fibrillation on size of the left atrium and pulmonary veins. *Heart Rhythm* 2004 Nov;1(5):576-81.
222. Marsan NA, Tops LF, Holman ER, Van de Veire NR, Zeppenfeld K, Boersma E, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol* 2008 Oct;102(7):847-53.

-
223. Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R, Shah D, Burri H. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. *Europace* 2008 Sep;10(9):1073-8.
224. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006 Apr;97(8):1220-2.
225. Wylie JV, Jr., Peters DC, Essebag V, Manning WJ, Josephson ME, Hauser TH. Left atrial function and scar after catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2008 May;5(5):656-62.
226. Avitall B, Urbonas A, Urboniene D, Millard S, Helms R. Time course of left atrial mechanical recovery after linear lesions: normal sinus rhythm versus a chronic atrial fibrillation dog model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 Dec;11(12):1397-406.
227. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Kissinger KV, Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology* 2007 Jun;243(3):690-5.
228. Pacifico A, Henry PD. Class I or class III agents for atrial fibrillation: are asking the right question? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003 Jul;26(7 Pt 2):1613-9.
229. Nattel S. Effects of ionic remodeling on cardiac antiarrhythmic drug actions. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001 Dec;38(6):809-11.
230. Verma A, Kilicaslan F, Adams JR, Hao S, Beheiry S, Minor S, Ozduran V, Claude ES, Martin DO, Schweikert RA, Saliba W, Thomas JD, Garcia M, Klein A, Natale A. Extensive ablation during pulmonary vein antrum isolation has no adverse impact on left atrial function: an echocardiography and cine computed tomography analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Jul;17(7):741-6.
231. Perea RJ, Tamborero D, Mont L, de Caralt TM, Ortiz JT, Berruezo A, Matiello M, Sitges M, Vidal B, Sanchez M, Brugada J. Left atrial contractility is preserved after successful circumferential pulmonary vein ablation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Apr;19(4):374-9.
232. Anselmino M, Scaglione M, Blandino A, Beninati S, Caponi D, Boffano C, Montefusco A, Cesarani F, Gaita F. Pulmonary veins branching pattern, assessed by magnetic resonance, does not affect transcatheter atrial fibrillation ablation outcome. *Acta Cardiol* 2010 Dec;65(6):665-74.
233. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, Henrikson C, Spragg D, Berger R, Marine J, Calkins H. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Sep;20(9):1005-10.

-
234. Jahnke C, Fischer J, Mirelis JG, Kriatselis C, Gerds-Li JH, Gebker R, Manka R, Schnackenburg B, Fleck E, Paetsch I. Cardiovascular magnetic resonance imaging for accurate sizing of the left atrium: predictability of pulmonary vein isolation success in patients with atrial fibrillation. *J Magn Reson Imaging* 2011 Feb;33(2):455-63.
235. Montefusco A, Biasco L, Blandino A, Cristoforetti Y, Scaglione M, Caponi D, Di DP, Boffano C, Cesarani F, Coin D, Perversi J, Gaita F. Left atrial volume at MRI is the main determinant of outcome after pulmonary vein isolation plus linear lesion ablation for paroxysmal-persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010 Aug;11(8):593-8.
236. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, Vidal B, Arriagada G, Mendez F, Matiello M, Molina I, Brugada J. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007 Apr;28(7):836-41.
237. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Yu WC, Huang JL, Ueng KC, Cheng JJ, Ding YA, Chen SA. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004 Jun;10(3):221-6.